



Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa  
División de Ciencias Básicas e Ingeniería

**“Detección de Endocarditis Infecciosa mediante el procesamiento digital de imágenes SPECT/CT.”**

Idónea comunicación de resultados que presenta

**Ing. Albino Alberto Moreno Gómez**

Para obtener el grado de

**Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica**

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna

Dr. Luis Jiménez Ángeles

Sinodales:

**Presidente:** Dr. Gabriel Israel Soto Nieto - INCICH

**Secretario:** Dr. Tomás Aljama Corrales - UAM-I

**Vocal:** Dr. Luis Jiménez Ángeles - UAM-I

México, D. F. Julio de 2013



1

Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa  
División de Ciencias Básicas e Ingeniería

**“Detección de Endocarditis Infecciosa mediante el  
procesamiento digital de imágenes SPECT/CT.”**

Idónea comunicación de resultados que presenta

**Ing. Albino Alberto Moreno Gómez**

Para obtener el grado de

**Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica**

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna

Dr. Luis Jiménez Ángeles

Sinodales:

**Presidente:** Dr. Gabriel Israel Soto Nieto - INCICH

**Secretario:** Dr. Tomás Aljama Corrales - UAM-I

**Vocal:** Dr. Luis Jiménez Ángeles - UAM-I

México, D. F. Julio de 2013

# Agradecimientos

A mis asesores la Dra. Raquel Valdés Cristerna y Dr. Luis Jiménez Ángeles, les estoy infinitamente agradecido por la oportunidad que me brindaron de trabajar con ustedes y desarrollar este proyecto, gracias por todo su apoyo, el tiempo y la paciencia que me tuvieron durante estos años. A mis sinodales el Dr. Gabriel Israel Soto Nieto y Dr. Tomás Aljama Corrales, gracias por su tiempo, apoyo y por la oportunidad de trabajar con ustedes en alguna de las etapas del presente trabajo. Gracias al Laboratorio de Neuroimagenología (LINI) por la oportunidad de ser parte de este grupo de investigación, gracias a todos los miembros del grupo. Al Posgrado en Ingeniería Biomédica de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, les agradezco la oportunidad de ser uno de sus estudiantes y poder estudiar y trabajar con todos los profesores y alumnos que pertenecen al posgrado. Al Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología, gracias por el apoyo de beca que me brindaron para poder realizar mis estudios de maestría. Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, gracias por permitirme participar en este importante proyecto en conjunto con la universidad, así como a todos los técnicos radiólogos del Departamento de Medicina Nuclear gracias por su tiempo y apoyo durante el desarrollo del mismo. A Desirée López Palafox y a sus padres, Sr. Antonio y Sra. Inés, gracias por siempre estar apoyándome y viendo por mí durante todos estos años. A mis padres y hermanos, gracias por creer en mí y darme la oportunidad de enviarme lejos de casa para poder estudiar lo que yo deseaba. A todas las personas que he mencionado y a todas las personas que no he podido mencionar en tan corto espacio, no existen palabras con las cuales pueda expresar este sentimiento de gratitud que tengo hacia todos ustedes, con toda la sinceridad del mundo y de todo corazón, gracias.

# Índice

Agradecimientos .....	2
Capítulo 1 .....	6
Resumen .....	6
Capítulo 2 .....	8
Imágenes SPECT/CT Cardiacas.....	8
2.1. Instrumentación del Sistema SPECT .....	9
2.1.1. Principios de Adquisición .....	11
2.1.2 Matriz de Adquisición.....	12
2.1.3. Órbita de rastreo y número de proyecciones .....	12
2.2. Instrumentación del sistema CT.....	13
2.3 Sistema SPECT/CT.....	17
Capítulo 3 .....	18
Endocarditis Infecciosa.....	18
3.1 Manifestaciones Clínicas. ....	19
3.2 Diagnóstico .....	22
3.3 Criterio de diagnóstico y sus limitaciones .....	27
Capítulo 4 .....	30
Antecedentes .....	30
4.1 Pre-Procesamiento de Imágenes SPECT.....	30
4.2 Corrimiento de Media .....	34
4.3 Propuesta de Herramienta para el Diagnóstico de Procesos Infecciosos.....	44
Capítulo 5 .....	48
Hipótesis y Objetivos.....	48
5.1 Hipótesis.....	48
5.2 Objetivo General .....	48
5.3 Objetivos Específicos .....	49
Capítulo 6 .....	50
Metodología.....	50

6.1 Población de Estudio .....	50
6.2 Protocolo de adquisición de imágenes SPECT/CT .....	51
6.3 Pre-Procesamiento de Imágenes SPECT.....	52
6.4 Registro de Imágenes SPECT/CT.....	54
6.5 Segmentación de Imágenes Tomográficas.....	54
6.6 Mapa Auxiliar de Bordes .....	54
6.7 Refinamiento de Segmentación .....	56
6.8 Tasa Corazón/Pulmón .....	57
6.9 Análisis de los Resultados.....	58
Capítulo 7 .....	60
Resultados y Discusiones .....	60
7.1 Imágenes SPECT/CT .....	60
7.2 Filtrado de Imágenes SPECT .....	60
7.3 Segmentación de Imágenes CT .....	68
7.4 Registro de Imágenes SPECT/CT.....	75
7.5 Tasa Corazón/Pulmón .....	76
Capítulo 8 .....	81
Conclusiones .....	81
Limitaciones .....	81
Apéndice Publicaciones.....	83
Bibliografía .....	91

# Capítulo 1

## Resumen

La Endocarditis Infecciosa (EI) es una enfermedad infecciosa que se asienta en el endotelio vascular, en las válvulas cardiacas o en el endocardio auricular o ventricular y que se caracteriza por la formación de verrugosidades constituidas por colonias de gérmenes que se alojan en redes de fibrina y plaquetas[5]. La endocarditis infecciosa es una enfermedad que varía según su manifestación clínica inicial, cardiopatía predisponente, el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones del paciente. Es necesario ver a la endocarditis infecciosa como un conjunto de situaciones clínicas, no como una sola entidad, con diversas formas de presentación.

En la actualidad las herramientas para el diagnóstico de esta peculiar enfermedad se basa principalmente en la Ecocardiografía y en Cultivos Sanguíneos, ambas herramientas se engloban en los criterios de Duke Modificados [20]. Los criterios de Duke consisten en un esquema para el diagnóstico de una EI y se dividen en dos, criterios mayores y criterios menores. Los criterios mayores abarcan hallazgos histopatológicos y estudios ecocardiográficos, y los criterios menores abarcan signos y síntomas pero también se incluyen exámenes de laboratorio. De acuerdo con los criterios de Duke Modificados una EI definitiva se tiene cuando se cumplen dos criterios mayores, o uno mayor y tres menores, o cinco criterios menores.

La Medicina Nuclear (MN) en la actualidad no aporta una herramienta para el diagnóstico de la EI, por lo que se han realizado varias investigaciones con el objetivo de hallar una nueva herramienta diagnóstica basada en la MN. El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh) ha realizado investigaciones sobre el uso y la aplicación de un nuevo radiofármaco llamado  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41 el cual tiene la característica de fijarse a las células bajo un proceso infeccioso. En el presente trabajo se describe una propuesta de una herramienta diagnóstica, basada en el procesamiento digital de imágenes híbridas SPECT/CT utilizando el radiofármaco

$^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41, con la cual se pueda detectar un proceso infeccioso de forma semiautomática en los pacientes con sospecha de EI.

Para el desarrollo de este proyecto se utilizaron varias herramientas de procesamiento digital de imágenes como son segmentación, filtrado digital y registro de imágenes. Cada herramienta de procesamiento fue optimizada para las imágenes SPECT/CT.

Para poder realizar la discriminación entre un sujeto sano y un sujeto con EI se generó un clasificador utilizando un índice como valor umbral, este valor de índice se calculó realizando el análisis de Curvas ROC con el valor del punto óptimo de operación de 2.8, punto en el cual se tiene la mejor clasificación con una sensibilidad de 55% y una especificidad de 80%, su matriz de confusión se presenta en el Cuadro 7.5.

# Capítulo 2

## Imágenes SPECT/CT Cardiacas

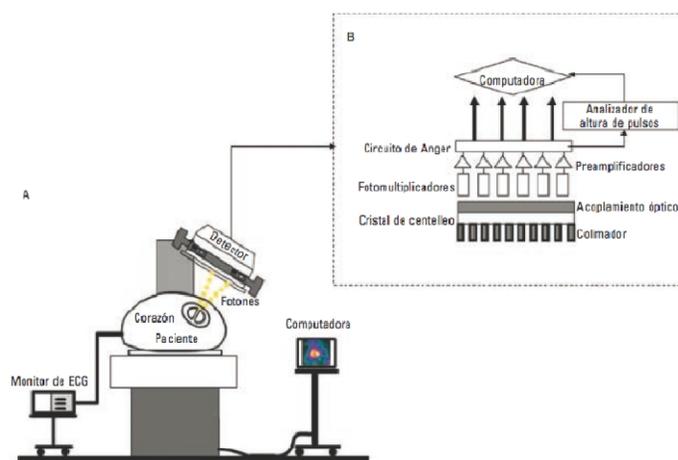
La MN involucra el uso de compuestos químicos capaces de incorporar átomos radioactivos (denominados radiofármacos), los cuales son diseñados para que sigan una trayectoria metabólica dentro del cuerpo humano. Los radiofármacos se administran a través de inyecciones, ingestión o inhalación, y se metaboliza por el órgano o tejido bajo estudio. La radiación emitida por los átomos radioactivos se detecta y procesa para producir imágenes bidimensionales o tridimensionales de la concentración de actividad. Estas imágenes muestran la trayectoria metabólica del radiofármaco, permitiendo de esta manera diagnósticas enfermedades.

Desde su desarrollo conceptual en la década de 1960, la adquisición y el procesamiento de imágenes a través de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT: Single Photon Emission Computed tomography) ha sido la técnica de imagen más utilizada para la valoración de la perfusión miocárdica. Con el desarrollo tecnológico en la instrumentación, aunado a la disponibilidad de equipos de cómputo con mayor velocidad de procesamiento y con mayores recursos de memoria, ha sido posible sincronizar la adquisición de las imágenes SPECT con la señal electrocardiográfica del paciente (ECG Gated SPECT) y así poder evaluar cuantitativamente la función ventricular. La evaluación simultánea de la perfusión miocárdica y la función ventricular ha permitido una valoración más objetiva, comprensiva y precisa de individuos con sospecha o diagnóstico de enfermedad arterial coronaria [1].

Actualmente las imágenes adquiridas se pueden procesar para observar la perfusión de las paredes del miocardio en cortes específicos. Además, utilizando métodos de procesamiento específicos es posible obtener una reconstrucción tridimensional del corazón con la evaluación objetiva de la función ventricular [1].

## 2.1. Instrumentación del Sistema SPECT

Con el avance producido en los métodos de reconstrucción y la instrumentación de los detectores, esta modalidad de imagen es ahora conocida como SPECT, con imágenes tridimensionales de prácticamente cualquier órgano del cuerpo humano. La Figura 2.1 ilustra la instrumentación básica para la formación de la imagen.



**Figura 2.1.** a) Esquema de adquisición de imágenes SPECT, b) componentes básicos del detector. [1]

El radiofármaco, también denominado radio-trazador, es la unión de un radioisótopo y una molécula muy afín a ser metabolizada por un órgano específico. En el Cuadro 2.1 se muestra los principales radiofármacos que se utilizan en cardiología nuclear con la técnica SPECT.

**Cuadro 2.1.** Principales radiofármacos utilizados en cardiología nuclear.

Radionúclido	Energía (KeV)	Vida Media
TecnecioTc99m	140	6horas
Talio Tl-201	68-82, 135	73horas
Yodo 123I	159	13horas
Yodo 131I	364	8días
Indio 113In	393	102min.
Galio 69Ga	511	68min.

El radiofármaco es inyectado en el cuerpo y debido al decaimiento del radioisótopo el órgano específico se convierte en un emisor de radiación gamma ( $\gamma$ ) y que se propaga en todas direcciones. Con el propósito de determinar la posición de la fuente de rayos gamma, se coloca un colimador entre el tórax del paciente y el detector, de tal manera que únicamente se registran aquellos que tienen una trayectoria cercana a los  $90^\circ$  con respecto al plano del detector. El cristal de centelleo se emplea para convertir la energía de los rayos  $\gamma$  en fotones de luz, y esos fotones de luz son convertidos en una señal eléctrica por medio de los tubos fotomultiplicadores. La imagen se forma por medio del análisis de la distribución espacial y magnitud de las señales eléctricas de cada tubo fotomultiplicador. Las imágenes planares resultantes son caracterizadas por tener una pobre relación señal/ruido, además de tener una limitada resolución espacial (aproximadamente 5mm), pero con una alta sensibilidad debido a que el cuerpo no tiene radiación de fondo [1].

El objetivo de SPECT es poder medir áreas, volúmenes y concentración de actividad, es decir, la cantidad de actividad por unidad de volumen en una región de interés dentro del paciente. Esto implica poder producir imágenes en las que el valor de una región represente la concentración absoluta de actividad dentro del paciente. Este objetivo no puede llevarse a cabo debido a diferentes factores que degradan la calidad de la imagen. En el Cuadro 2.2 se resumen los factores que afectan la cuantificación en estudios SPECT [2].

Como se mencionó anteriormente, las imágenes de medicina nuclear se caracterizan por tener una baja relación señal/ruido (RSR) y una pobre resolución espacial. Sin embargo tienen una elevada relación contraste/ruido debido a que no existe radiación de fondo.

El decaimiento radioactivo es un proceso estadístico en el que no hay forma de conocer exactamente que átomo decaerá en un determinado tiempo. El número de desintegraciones por unidad de tiempo alrededor de un valor promedio esta descrito por una distribución estadística tipo Poisson. La RSR es proporcional a la raíz cuadrada del número total de cuentas  $y$ , por lo tanto, a mayor número de radiaciones  $\gamma$  detectadas, mayor será la RSR.

**Cuadro 2.2.** Factores que afectan la cuantificación en las imágenes SPECT [2].

Categoría	Subcategoría	Factores
Paciente	Anatómicos	Tamaño del paciente, estructuras anatómicas.
	Temporales	Relacionadas con la biocinética del radiofármaco en movimiento.
Físicos		Atenuación y dispersión de la radiación.
Técnicas	Instrumentación	Eficiencia del detector, tiempo muerto, Resolución en energía, uniformidad, linealidad, alineación del sistema.
	Adquisición	Número de proyecciones, tiempo de adquisición por proyección, radio de rotación, forma de la órbita.
	Reconstrucción/procesamiento	Algoritmo de reconstrucción, métodos de compensación, procesamiento de la imagen.

### 2.1.1. Principios de Adquisición

La adquisición de imágenes SPECT aplica el principio de reconstrucción tomográfica con el objetivo de producir una serie de imágenes bidimensionales de cortes adyacentes del órgano o tejido de interés. La adquisición de imágenes puede realizarse mediante un sistema multi-detector de forma de anillo [1]. Una segunda configuración es mediante la rotación de los detectores alrededor del paciente. Este sistema, además, permite la obtención de imágenes planares para otras aplicaciones clínicas y tiene un costo significativamente menor.

### 2.1.2 Matriz de Adquisición

Esencialmente, la computadora de adquisición divide el campo de visión (Field of View) en pequeñas áreas cuadradas, comúnmente de 64x64 o 128x128 renglones por columnas. La elección del tamaño de la matriz depende de varios factores tales como [1]:

- El tamaño del pixel. El tamaño del pixel  $D$  puede calcularse por la siguiente relación:

$$D = FOV/Zn \quad (2.1)$$

Donde  $D$ = tamaño del pixel (mm),  $FOV$ = a tamaño del campo de visión,  $Z$ = al factor de ampliación o reducción, y  $n$ = número de pixeles.

- La relación señal/ruido.
- Se debe considerar la capacidad de memoria y espacio en el disco para leer, escribir, procesar y desplegar las imágenes del sistema de cómputo.

### 2.1.3. Órbita de rastreo y número de proyecciones

La adquisición de las imágenes SPECT se realizan rotando el detector (o detectores) alrededor del órgano de interés, mientras que los datos son adquiridos y almacenados en la memoria de la computadora para diferentes ángulos de adquisición. De acuerdo con la teoría de la tomografía axial computarizada, las proyecciones adquiridas en  $180^\circ$  son suficientes para reconstruir correctamente el órgano de interés, ya que la información de las proyecciones en ángulos de  $180$  a  $360^\circ$  son redundantes. Sin embargo, las gamma cámaras no son un sistema de adquisición de imágenes perfectas, ya que las proyecciones opuestas no son necesariamente las mismas, además de que la resolución de la imagen adquirida se degrada por el aumento en la distancia al órgano de interés, la radiación gamma dispersa y la absorción de la radiación por el tejido o medio que atraviesa la radiación. En cardiología nuclear, la adquisición de imágenes SPECT habitualmente se realiza con una órbita de  $180^\circ$  [1].

El número de proyecciones para la reconstrucción de la imagen debe ser al menos del mismo tamaño de la matriz de adquisición. Es decir, para una matriz de 128x128 se debe adquirir 128 proyecciones. Cuando el número de proyecciones es menor pueden aparecer pequeños artificios después de la reconstrucción.

## **2.2. Instrumentación del sistema CT**

El desarrollo de la Tomografía Computada (CT) a principios de los 70's revolucionó la radiología médica. Por primera vez, los médicos pudieron obtener imágenes tomográficas de alta calidad de las estructuras internas del cuerpo.

Las imágenes tomográficas son reconstruidas a partir de un gran número de mediciones de rayos X de transmisión a través del paciente (llamados datos de proyección). Las imágenes resultantes son “mapas” tomográficos de los coeficientes de atenuación lineal de los rayos X.

La tarea principal de un sistema CT es hacer una gran cantidad de mediciones precisas de la transmisión de los rayos X a través del paciente e una geometría controlada. Un sistema básico consta por lo general de un gantry, una mesa para paciente, consola de control y computadora. El gantry consta de una fuente de rayos X, detectores de rayos X y un sistema de adquisición de datos.

Existen diferentes tipos de geometrías diseñadas para la adquisición de los datos basados en la configuración del escáner, movimientos del escáner y arreglos de los detectores de rayos X. La evolución de estas geometrías se describen en términos de generaciones, se ilustran en la Figura 2.2, las primeras cuatro generaciones de arreglos.

En la siguiente generación de sistemas CT, la quinta generación, la fuente de rayos X se vuelve parte integral del diseño del sistema. Los detectores se mantienen estacionarios mientras que un haz de electrones de alta energía realiza un barrido vía electrónica de un ánodo semicircular de tungsteno. Los rayos X se producen cuando el haz de electrones choca con el

ánodo, resultando en una fuente de rayos X que gira alrededor del paciente sin tener partes móviles.

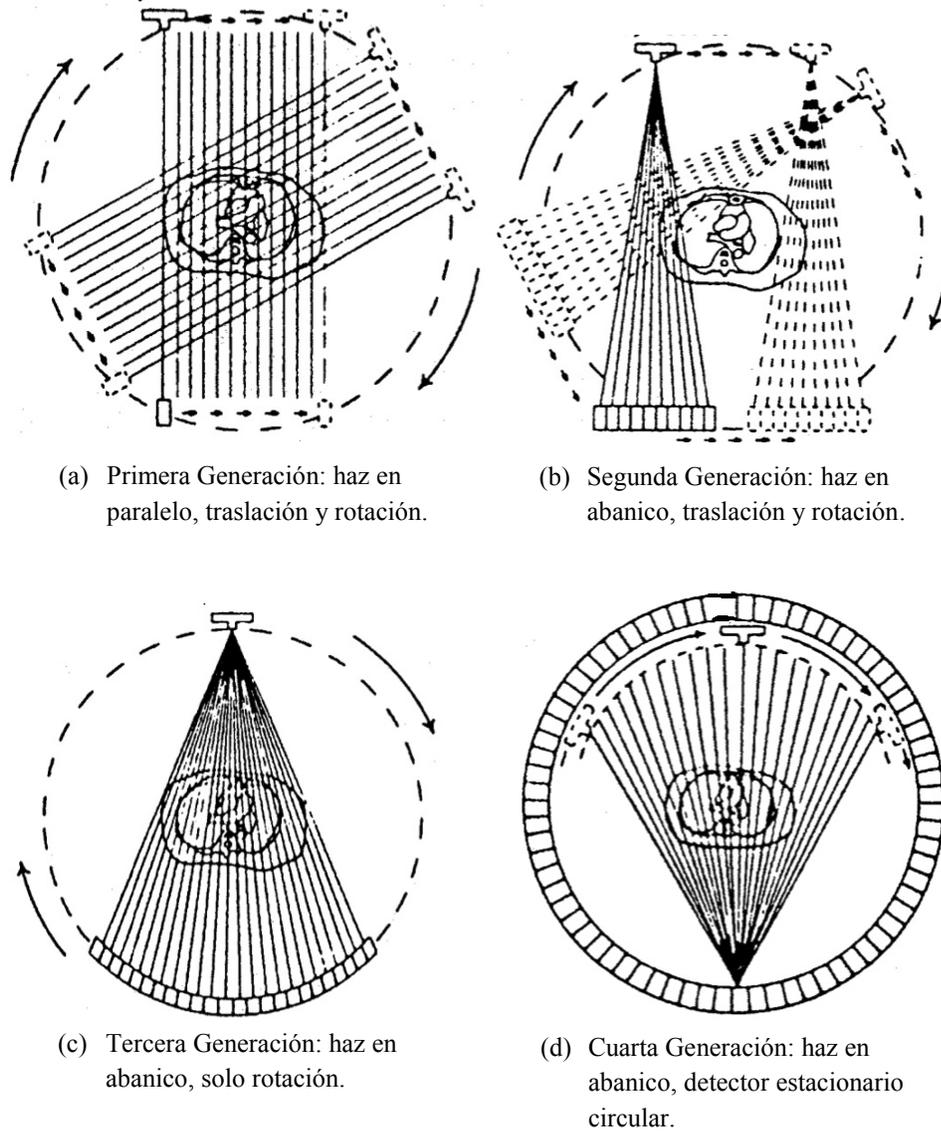
Para poder lograr tiempos de adquisición cortos y en particular para lograr adquisiciones de múltiples imágenes en 3 dimensiones, se desarrolló el sistema en espiral o helicoidal. Esto permite el movimiento de rotación continua de los rayos X en abanico. Múltiples imágenes se adquieren mientras el paciente es trasladado a través del gantry en movimientos suaves y continuos para cada imagen, Figura 2.3.

El sistema de rayos X consiste en una fuente de rayos X, detectores y un sistema de adquisición de datos. Todos los sistemas CT hoy en día usando tubos de rayos X como fuente de radiación. Estos tubos producen rayos X acelerando un haz de electrones sobre un ánodo. El área del ánodo que emite los rayos X se conoce como punto focal. La mayoría de los sistemas tienen dos posibles tamaños de puntos focales, de aproximadamente 0.5x1.5mm y 1.0x2.5mm. Un colimador se usa para controlar el ancho del abanico de haces entre 1.0 y 10mm, con el cual también se controla el grosor de la imagen.

Los requerimientos de energía de los tubos de rayos X son de 120KV es atenuado debido a la absorción y dispersión conforme pasa a través del paciente. El grado de atenuación depende de energía de los rayos X así como del número atómico y la densidad de masa de los tejidos del paciente. La intensidad transmitida está dada por la siguiente ecuación:

$$I_t = I_o e^{-\int_0^L \mu(x) dx} \quad (2.2)$$

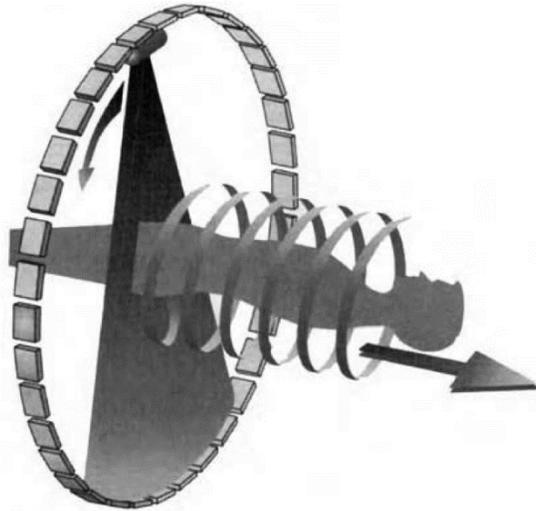
El sistema de rayos X consiste en una fuente de rayos X, detectores y un sistema de adquisición de datos. Todos los sistemas CT hoy en día usando tubos de rayos X como fuente de radiación. Estos tubos producen rayos X acelerando un haz de electrones sobre un ánodo. El área del ánodo que emite los rayos X se conoce como punto focal. La mayoría de los sistemas tienen dos posibles tamaños de puntos focales, de aproximadamente 0.5x1.5mm y 1.0x2.5mm. Un colimador se usa para controlar el ancho del abanico de haces entre 1.0 y 10mm, con el cual también se controla el grosor de la imagen.



**Figura 2.2.** Cuatro generaciones de sistemas CT. [3]

Los requerimientos de energía de los tubos de rayos X son de 120KV es atenuado debido a la absorción y dispersión conforme pasa a través del paciente. El grado de atenuación depende de energía de los rayos X así como del número atómico y la densidad de masa de los tejidos del paciente. La intensidad transmitida está dada por la siguiente ecuación:

$$I_t = I_0 e^{-\int_0^L \mu(x) dx} \quad (2.2)$$



**Figura 2.3.** Sistema de adquisición de un equipo de sexta generación. [3]

Donde  $I_0$  y  $I_t$  son las intensidades del haz de incidencia y transmitida respectivamente;  $L$  es la longitud del haz de rayos  $X$  y  $\mu(x)$  es el coeficiente de atenuación lineal del haz de rayos  $X$ , el cual varía con el tipo de tejido y por lo tanto está en función de la distancia  $x$  a través del paciente. La integral del coeficiente de atenuación es por lo tanto dado por:

$$\int_0^L \mu(x) dx = -\frac{1}{L} \ln(I_t/I_0) \quad (2.3)$$

El algoritmo de reconstrucción requiere de esta integral de varios haces de rayos, cada uno con un ángulo con respecto a un isocentro.

Los detectores de rayos  $X$  utilizados en el sistema CT deben tener una total eficiencia para minimizar la dosis de radiación que el paciente recibe, tener un rango dinámico grande, ser estable y no ser afectado por las variaciones de temperatura dentro del gantry. Tres factores importantes contribuyen a la eficiencia del detector: la geometría, la eficiencia de captura y la eficiencia de conversión. La geometría se refiere al área de los detectores sensibles a la radiación como una fracción del área total expuesta. La eficiencia de captura se refiere a la fracción de rayos  $X$  que inciden en los detectores y que son absorbidos para contribuir a la medición de la señal. La eficiencia de conversión se refiere a la habilidad de convertir la señal de rayos  $X$  absorbida

en una señal eléctrica. La eficiencia total es el producto de estas tres características. Los sistemas modernos usan uno o dos tipos de detectores: de estado sólido o detectores de gas ionizante.

Los detectores de estado sólido consisten en un arreglo de cristales de centelleo y fotodiodos. Los cristales son generalmente de tungsteno o de un material cerámico. Los detectores de estado sólido generalmente tienen una muy alta eficiencia de captura y de conversión y un gran rango dinámico.

Los detectores de gas ionizante consisten en un arreglo de cámaras que contienen gas comprimido (usualmente xenón a una presión mayor a 3 atmosferas). Estos detectores tienen una excelente estabilidad y un gran rango dinámico, aunque generalmente tiene una baja eficiencia de captura en comparación con los detectores de estado sólido [3].

### **2.3 Sistema SPECT/CT**

La integración de un sistema tomográfico para la detección de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) con un sistema tomográfico de transmisión (CT) en una unidad de imagen compartiendo un conjunto común de imágenes proporciona un avance significativo en la tecnología. Esta combinación permite la adquisición de información de emisión y transmisión secuencialmente en un solo estudio con el paciente en una posición ideal. Así, los dos grupos de datos pueden ser adquiridos en un formato registrado con un sistema apropiadamente calibrado, permitiendo la adquisición de las imágenes correspondientes en las dos modalidades. Ya que las imágenes CT se adquieren con mayor resolución que las imágenes de emisión, es necesario disminuir la resolución de las imágenes CT para igualar ambas imágenes.

# Capítulo 3

## Endocarditis Infecciosa

Es una enfermedad infecciosa que se asienta en el endotelio vascular, en las válvulas cardíacas o en el endocardio auricular o ventricular y que se caracteriza por la formación de verrugosidades constituidas por colonias de gérmenes que se alojan en redes de fibrina [5]. Sin tratamiento, la endocarditis puede causar otras complicaciones, tales como un coagulo sanguíneo (embolia), un ritmo cardíaco irregular (arritmia), un daño o destrucción de las válvulas y, con el tiempo, una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), entre otras.

La infección que da lugar a una endocarditis puede ser causada por bacterias, hongos u otros microorganismos que logren llegar al flujo sanguíneo.

La presencia de microorganismos en el flujo sanguíneo periférico no constituye un problema importante en la mayoría de las personas, pero si una de las válvulas cardíacas se daña, por ejemplo, en esta superficie se favorece primeramente un proceso inflamatorio que eventualmente progresa hacia la necrosis tisular, la cual a su vez promueve la reparación mediante formación de fibrina y agregación plaquetaria, entre las redes de fibrina colonizan gérmenes infectantes y forman las vegetaciones valvulares, endocárdicas o endoteliales. Este evento es seguido de un proceso de reparación tisular, y la verrugosidad es un nódulo friable por lo que fácilmente se fragmenta y se desprende toda o en partes hacia el torrente circulatorio, provocando una embolia séptica. Cuando la embolia séptica ocluye algún vaso de pequeño o mediano calibre, además de producir un infarto del territorio tributario de dicha arteria, puede producir la infección de la pared arterial y culminar con el adelgazamiento del propio vaso y la eventual formación de un aneurisma.

Los pacientes con mayor riesgo de padecer endocarditis infecciosa pueden incluirse en tres categorías:

- Pacientes con prótesis de válvula [6, 7].
- Pacientes con EI previa [8, 9].
- Pacientes con alguna enfermedad cardíaca congénita [10, 11].

### **3.1 Manifestaciones Clínicas.**

Las manifestaciones clínicas de este padecimiento dependen del cuadro clínico y de los patógenos involucrados [12].

La endocarditis infecciosa puede aparecer por dos tipos de gérmenes: unos, que muestran gran virulencia, provocando una enfermedad que se instala y progresa hacia la gravedad con gran rapidez (endocarditis aguda) tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Otros que pueden infectar el corazón y/o los grandes vasos y que producen una enfermedad infecciosa de curso larvado (endocarditis subaguda) tales como el *Streptococcus viridans* o el *Staphylococcus epidermidis*.

Cuando se trata de infecciones dentro del primer año después de una intervención quirúrgica de prótesis valvulares, los gérmenes involucrados con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, así como el *Streptococcus viridans*, aunque estos pacientes desafortunadamente también son infectados por otros gérmenes comunes pero que pueden complicar la enfermedad, tales como la *Brucella*, *Candida albicans*; otros gérmenes gramnegativos como la *E. Coli*, *E. Serraria*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Acinetobacter*, *Salmonella*, *Bacteroides*.

La infección tardía (a partir del segundo año después de la intervención) de las prótesis valvulares es producida preferentemente por *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides* y estreptococos de los grupos B, D y L.

En la endocarditis que, ha aparecido en forma creciente por el abuso de drogas que se aplican por vía intravenosa se ha encontrado al *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, como agentes más frecuentes.

### 1. Manifestaciones del proceso infeccioso

*Síndrome febril:* La fiebre es un componente obligado de la endocarditis infecciosa, generalmente no es mayor a 38.2°C. La aparición de un síndrome febril en un paciente que presenta una cardiopatía valvular o congénita, con una duración mayor de dos semanas, debe hacer pensar al médico en la posibilidad de endocarditis infecciosa.

*Ataque al estado general:* Tal y como puede acontecer con cualquier proceso infeccioso, al enfermo manifiesta astenia, adinamia, adelgazamiento, palidez por anemia.

### 2. Manifestaciones embolicas

*Sistema Nervioso Central:* Las embolias sépticas aparecen en el 20 al 40% de los casos y pueden producir síndromes neurológicos. Pueden complicarse con la formación de aneurismas que al romperse pueden dar lugar a hemorragia central intraparenquimatosa o subaracnoidea, o bien, la extensión de la infección al cerebro puede condicionar la formación de abscesos cerebrales.

*Infarto Renal:* Las macroembolias al riñón pueden producir infartos renales que se traducen clínicamente por intenso dolor en la fosa lumbar.

*Infarto esplénico:* Las embolias al vaso, pueden producir infartos esplénicos e incluso se ha informado casos de ruptura del vaso.

*Embolias periféricas:* Las microembolias periféricas pueden ocasionar gangrena de alguno de los dedos de las manos o pies, de la punta de la nariz o del lóbulo de la oreja.

*Embolias coronarias:* La endocarditis bacteriana es un evento poco frecuente de infarto del miocardio por embolia.

*Embolias pulmonares:* En la endocarditis que ataca al corazón (especialmente la válvula tricúspide) es casi obligada la presencia de embolias pulmonares sépticas que se manifiestan por dolor torácico, tos, hemoptisis y signos de insuficiencia respiratoria.

### 3. Manifestaciones Inmunológicas

*Riñón:* En algunos casos de endocarditis infecciosa existe afección renal; el síndrome urémico aparece entre el 10 y 33% de los casos cuando solo en el 5% de ellos es causa de muerte. Usualmente la insuficiencia renal corre paralela al estado de la infección: si está progresando, la falla renal empeora; por el contrario, la mejoría de la función renal es un signo de buena respuesta del proceso infeccioso al tratamiento, el absceso renal puede aparecer como complicación de la endocarditis por *Staphylococcus aureus*.

*Vasculitis en la piel y mucosa:* Se manifiestan por hemorragias que ocurren hasta en el 30% de los pacientes con endocarditis de larga evolución en conjuntivas oculares, paladar y mucosa.

*Manifestaciones oculares:* Las manchas de Roth clásicamente son las manifestaciones oftalmológicas de la endocarditis infecciosa y son hemorragias ovoideas con centro blanco, usualmente cercanas a la pupila.

*Manchas de Janeway:* Son lesiones indoloras hemorrágicas, eritematosas nodulares que aparecen en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies y que tienen una marcada tendencia a la ulceración, aparecen en el 10 al 25% de los casos, especialmente en los casos de endocarditis aguda.

*Nódulos de Osler:* Son formaciones nodulares dolorosas que aparecen en los pulpejos de los dedos de la mano o pies en el curso de la endocarditis.

### 4. Manifestaciones producidas por la destrucción valvular

*Válvula aórtica:* La aorta bivalva y la estenosis aórtica valvular congénita son los principales factores predisponentes para un injerto por abuso de drogas intravenosas. Aparece en el 8% de los pacientes con endocarditis infecciosa por abuso de drogas intravenosas.

*Válvula mitral:* La destrucción de la válvula mitral puede dar lugar a insuficiencia cardiaca congestiva o a edema agudo pulmonar, si se presenta ruptura de una cuerda tendinosa de primer orden o un músculo papilar.

*Válvula tricúspide:* La endocarditis de la válvula tricúspide tiene como factores predisponentes más importantes las inyecciones en adictos a heroína, la introducción séptica de catéteres venosos, en ellos la endocarditis tricúspide constituye el 78% y el *Staphylococcus aureus* el germen más frecuente, más aún si se ha encontrado que este infecta preferentemente válvulas sanas, la comunicación interventricular chica, la presencia de catéteres de marcapasos endocárdicos en pacientes con inmunodepresión (por drogas o por padecimientos mielo proliferativos malignos) y el antecedente de aborto séptico.

*Prótesis valvulares:* Las prótesis valvulares son especialmente susceptibles a infectarse, causando un tipo de endocarditis infecciosa generalmente grave o de peor pronóstico al observado en las válvulas nativas. Ellas pueden infectarse tempranamente después de su ímplate (dentro del primer año) siendo *Staphylococcus aureus* el principal germen infectante. Cuando la endocarditis protésica aparece tardíamente (después del primer año), los factores predisponentes son los previamente descritos para la endocarditis infecciosa, siendo la cardiopatía congénita uno de los más importantes. Cuando en un paciente que es portador de una prótesis valvular aparece fiebre sin causa aparente, y con duración de dos semanas o más, la posibilidad de un injerto infeccioso en la prótesis es muy alta.

### **3.2 Diagnóstico**

Debido a su naturaleza y evolución epidemiológica, la endocarditis infecciosa (EI) representa un reto en su diagnóstico [13]. La historia clínica de la EI es muy variable, dependiendo de los muchos microorganismos causantes de la EI, la presencia o ausencia de alguna enfermedad cardíaca y la forma en que se presenta la EI (Cuadro 3.1).

**Cuadro 3.1.** Presentación Clínica de la EI [14].

---

**Se puede sospechar de la presencia de EI en las siguientes situaciones:**

1. Un nuevo soplo.
  2. Eventos embólicos de origen desconocido.
  3. Presencia de sepsis de origen desconocido.
  4. Fiebre: el signo más frecuente de la EI. Se puede sospechar de la presencia de EI si la fiebre está asociada con:
    - a) Prótesis intracardiaca (prótesis valvular, marca pasos).
    - b) Historial previo sobre la sospecha de EI.
    - c) Enfermedad congénita cardiaca o valvular.
    - d) Otra predisposición para la EI (usuarios de drogas intravenosas).
    - e) Cirugía reciente.
- 

Más del 90% de los pacientes con EI presentan fiebre, la mayoría asociada con síntomas sistémicos de escalofríos, falta de apetito y pérdida de peso. En el 85% de los pacientes se detectan soplos cardíacos.

El factor más importante para llegar al diagnóstico correcto es sospecharlo y realizar todos los estudios pertinentes, así como la exploración física de los pacientes. Los signos clínicos se constituyen en uno de los pilares más importantes para el diagnóstico, así, es fundamental la búsqueda de la esplenomegalia, las manchas de Roth, las hemorragias en astillas, los nódulos de Osler y las manchas de Jenaway en aquellos pacientes que tienen fiebre cuyo origen no es evidente además de un factor que los predispone a padecer de un injerto infeccioso en el corazón o grandes vasos.

**3.2.1 Hemocultivo**

Como un signo mayor confirmatorio, la importancia del hemocultivo es capital para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, esta interpretación deberá siempre estar supeditada al cuadro clínico, ya que un hemocultivo positivo sin manifestaciones en factores predisponentes de endocarditis infecciosa puede ser consecuencia de una bacteremia transitoria (extracción dentaria)

o sostenida (salmonelosis, brucelosis), o bien, de una septicemia sin que la endocarditis infecciosa sea la responsable [12].

Como se menciona, la endocarditis debida a *Staphylococcus aureus*, hongos, enterococos, *Neisseria* o *Salmonella* tiene una evolución maligna, mientras que, por otro lado, cuando el proceso se debe a *Staphylococcus epidermidis* o a *Staphylococcus viridans* el pronóstico no es tan grave.

En presencia de endocarditis infecciosa, un hemocultivo puede ser negativo cuando el paciente ha recibido antibióticos dentro de las dos últimas semanas previas a la toma de la muestra, cuando la siembra se hace con una cantidad insuficiente de sangre (menos de 10ml), cuando la bacteria es de bajo grado, técnicas microbiológicas inadecuadas para investigar crecimiento lento u otras que tienen requerimientos especiales para su crecimiento (hongos, *Legionella*, grupo HACEK (*Haemophilus-Actinobacillus-Cariobacterium-Eikenella-Kingella*)).

### **3.2.2 Ecocardiografía**

La ecocardiografía transtorácica y transesofágica (ETT y ETE respectivamente) son de fundamental importancia en el diagnóstico, manejo y seguimiento de la EI, ver Cuadro 3.2 [15]. La aplicación o uso de la Ecocardiografía sin orden o sin información que respalde los estudios pueden afectar en el diagnóstico final. En la Figura 3.1 se exponen algunas de las condiciones en las cuales se recomienda, seguimiento del paciente así como en la etapa de terapia; estas recomendaciones ayudan a aumentar la precisión y confiabilidad de los resultados de los estudios ecocardiográficos.

Como una excepción de la Figura 3.1 están los pacientes con bacteremia debido a *S. Aureus*, donde se justifica la realización rutinaria de ecocardiografías en vista de la alta incidencia por esta bacteria y a sus devastadores efectos si se establece una infección intracardiaca [17].

Se considera un criterio mayor en el diagnóstico de la EI si en el estudio ecocardiográficos se detectan los hallazgos de vegetaciones, abscesos o presencia de dehiscencias de prótesis valvulares (Cuadro 3.3).

La sensibilidad de la ETT va desde un 40% aun 63% y la ETE de un 90% a un 100% [18]. Aunque, el diagnóstico de la EI en prótesis intracardiacas sigue siendo muy complicado aún en el uso de ETE. La identificación de vegetaciones puede ser difícil en la presencia de lesiones antiguas, si la vegetación es muy pequeña (<2 mm) y en EI sin vegetación.

De manera similar, los abscesos pequeños puede ser difíciles de identificar, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad, en periodos postoperatorios y en la presencia de prótesis [19].

En casos donde los primeros exámenes fueran negativos, se debe repetir los estudios de ETT y ETE dentro los 7 o 10 días después si las sospechas clínicas de la de la presencia de EI siguen siendo altas, o incluso en casi de una infección por S. Aureus. Como se, es obligatorio el seguimiento de las complicaciones o tratamientos con estos estudios.

**Cuadro 3.2.** Rol de la Ecocardiografía en el diagnóstico de la EI [15]

---

**Recomendaciones: Ecocardiografía**

---

**A) Diagnóstico:**

1. Se recomienda la ETT como la primera modalidad de imagen en la sospecha de EI.
2. Se recomienda la ETE en pacientes con alta sospecha de EI y una ETT normal.
3. Repetir ETT/ETE a los 7 o 10 días en caso de que el primer examen fuera negativo cuando las suposiciones clínicas de EI siguen siendo altas.
4. Se debe considerar a la ETE en la mayoría de los pacientes adultos con sospecha de EI, incluso con ETT positivos debido a su mejor sensibilidad y especificidad, principalmente para el diagnóstico de abscesos y medición del tamaño de la vegetación.
5. La ETE no se recomienda en pacientes con ETT negativa y sospechas clínicas bajas.

**B) Seguimiento bajo terapia médica:**

1. Se recomienda repetir ETT y ETE tan pronto se sospeche una nueva complicación (nuevo murmullo, embolismo, persistencia de fiebre, etc).
2. Se debe considerar repetir ETT y ETE durante el seguimiento de la EI sin la presencia de complicaciones, para poder detectar nuevas complicaciones no detectadas y monitorear el tamaño de la vegetación.

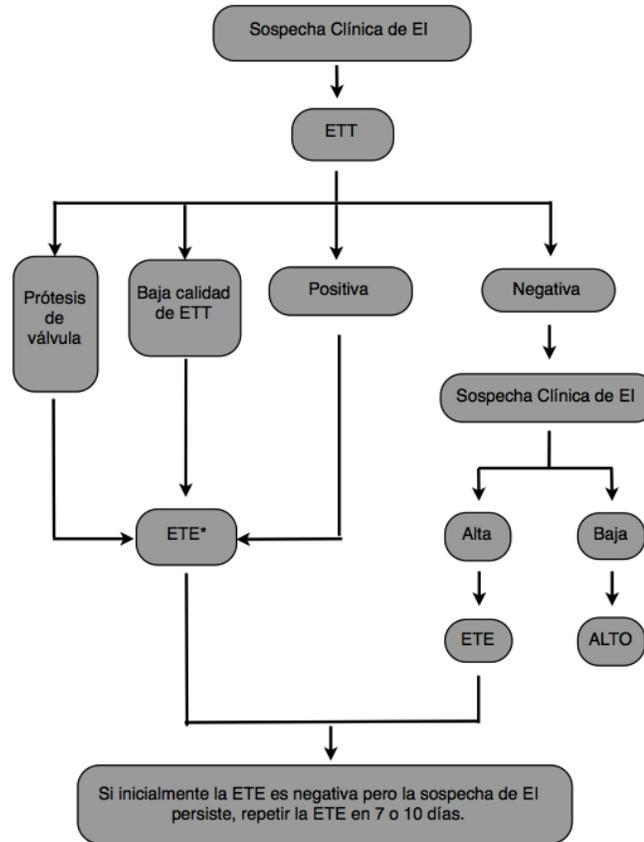
**C) Ecocardiografía intraoperatoria:**

Se recomienda la ecocardiografía intraoperatoria en todos los casos de EI que requieren cirugía.

**D) Complemento de la terapia:**

Se recomienda la ETT como un complemento de la terapia antibiótica para la evaluación de la función cardíaca y valvular.

---



**Figura 3.1.** Indicaciones para la Ecocardiografía en sospecha de EI. EI= Endocarditis Infecciosa, ETE= Ecocardiografía Transesofágica, ETT= Ecocardiografía Transtorácica, ETE\* no es obligatorio si la ETT arroja resultados inequívocos de la presencia de EI [14].

### 3.3 Criterio de diagnóstico y sus limitaciones

Los Criterios de Duke [20], se basan tanto en la historia clínica, la ecocardiografía y los hallazgos microbiológicos, proporcionando una alta sensibilidad y especificidad (más del 80%) para el diagnóstico de la EI. Enmiendas recientes reconocen el rol de la fiebre-Q (una zoonosis a nivel mundial causado por *Coxiella burnetti*), la cual incrementa la prevalencia de la infección por estafilococo y generaliza el uso de la ETE, como resultado se crearon los criterios de Duke Modificados que son los más recomendados para la clasificación diagnóstica, se definen:

## CRITERIOS MAYORES

### ***A. Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa.***

1. Microorganismos típicos compatibles con endocarditis infecciosa con al menos 2 hemocultivos separados, como los siguientes: Streptococcus viridans, grupos HACEK, Staphylococcus aureus o enterococo.
2. Microorganismos compatibles con endocarditis infecciosa en hemocultivos persistentemente positivos definidos como: a) 2 muestras de hemocultivos positivos de forma separada por >12 horas, o b) todos de 3 o la mayoría de 4 hemocultivos separados (con la primera y la última muestra separados por 1 hora).

### ***B. Evidencia de compromiso endocárdico.***

1. Ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa definido como: a) masas intracardíacas oscilantes (vegetaciones) en válvulas o estructuras adyacentes, b) absceso, c) nueva dehiscencia parcial de válvula protésica.
2. Nuevo soplo

## CRITERIOS MENORES

- Factores predisponentes para endocarditis.
- Fiebre no explicada >38 °C.
- Fenómenos vasculares:
  - Embolias mayores.
  - Infartos pulmonares sépticos.
  - Aneurismas micóticos.
  - Hemorragias conjuntivales.
  - Manchas de Janeway.
- Fenómenos inmunológicos:
  - Glomerulonefritis.
  - Nódulos de Osler.
  - Manchas de Roth.
  - Factor Reumatoide.

- Evidencia microbiológica:
  - Hemocultivo positivo sin otros criterios mayores.
- Ecocardiograma positivo sin otros criterios mayores.

Para el diagnóstico definitivo de la endocarditis infecciosa se deben cumplir:

- 2 criterios mayores, o
- 1 criterio mayor y 3 menores, o
- Cinco criterios menores.

En resumen, la ecocardiografía y los cultivos sanguíneos son una piedra angular en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa. La ecocardiografía transtorácica se debe realizar en primera instancia, pero tanto la ecocardiografía transtorácica como transesofágica deben ser técnicas que se realicen en la mayoría de los casos de sospecha de endocarditis infecciosa. Los criterios de Duke Modificados son de gran ayuda para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, pero no reemplaza el juicio clínico.

# Capítulo 4

## Antecedentes

### 4.1 Pre-Procesamiento de Imágenes SPECT

La imagen de MN es la descripción espacio temporal de la bio-distribución de un radiofármaco dentro del organismo. La información que provee se relaciona con la biocinética del radiofármaco como expresión de la actividad metabólica de las estructuras analizadas.

Debido a que la fuente energética utilizada es radiación ionizante, existen restricciones médicas en cuanto a la dosis administrada. Partiendo de ese hecho y dado que la desintegración radiactiva es un fenómeno aleatorio con una estadística del tipo Poisson, las imágenes contienen una importante cantidad de ruido con esta distribución.

Con el objetivo de disminuir el ruido en las imágenes se han desarrollado diferentes tipos de filtrado, la acción más conocida es la aplicación de filtros “kernel” convolucionados con la imagen. Sin embargo, estos tienen la limitación de que si bien disminuyen la presencia de este fenómeno también disminuyen la resolución de la imagen, por operar sobre todo el rango de frecuencias de la misma.

#### *4.1.1 Filtrado Wavelet Shrinkage*

Los algoritmos para reducir ruido en señales basados en el análisis utilizando wavelets fueron iniciados por Donoho y Johnstone en los Estados Unidos, y por Kerkyacharian y Picard en Francia, la técnica conocida como “wavelet shrinkage”.

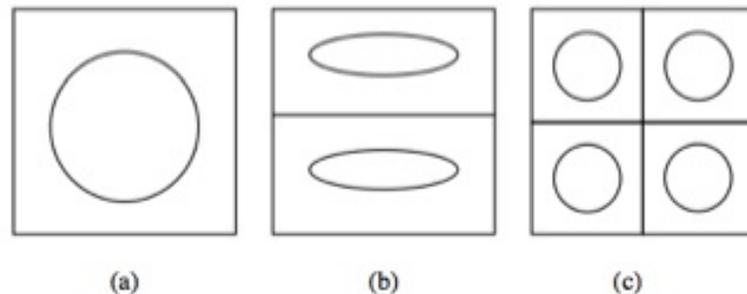
La técnica conocida como wavelet shrinkage [24-28] hace referencia a la reconstrucción de una señal afectada por ruido a través del siguiente procedimiento:

- Obtener la transformada wavelet de la señal.
- Minimizar los coeficientes cercanos a cero de la transformada.
- Obtener la transformada inversa de la señal.

La ventaja de este procedimiento respecto de un filtrado por bandas de frecuencia reside en que se obtiene una señal casi libre de ruido sin modificar las características de la señal (presencia de picos de alta frecuencia, etc). Este resultado es muy distinto al que se obtiene mediante los métodos tradicionales de suavizado, que solo consiguen eliminar el ruido a costa de suavizar también los componentes de la señal [2].

#### 4.1.1.1. Descomposición Wavelet

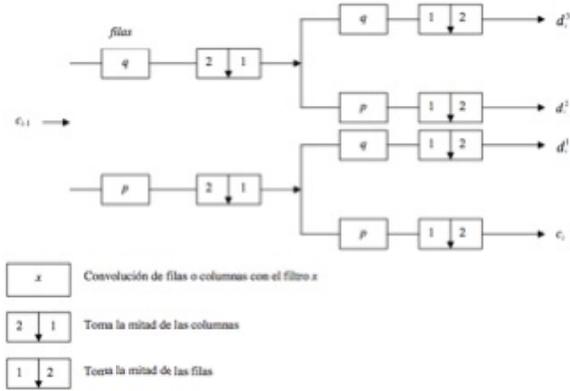
Para el caso del procesamiento de imágenes, la imagen original constituye la matriz de datos inicial  $c_0(x, y)$  como se observa en la Figura 4.1.



**Figura 4.1.** Proceso de descomposición wavelet de una imagen. A) Imagen Original, b) Descomposición en dirección vertical, c) Descomposición en dirección horizontal.

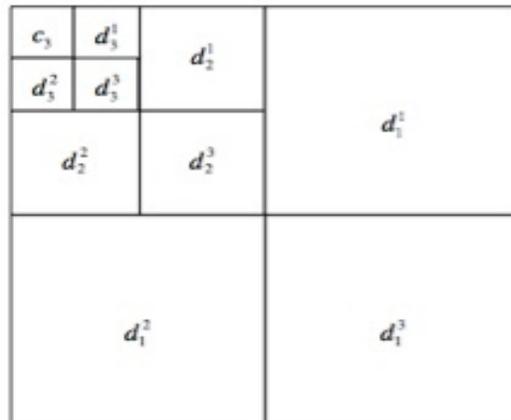
En cada nivel  $i$  de resolución se calcula la correlación entre las filas de  $c_{i-1}(x, y)$  y los filtros uni-dimensionales  $p$  y  $q$  en la dirección vertical, resultando dos imágenes compuestas, cada una por la mitad de las filas de la matriz. Luego se calcula la correlación entre estas imágenes y los filtros  $p$  y  $q$  en la dirección horizontal resultando, de cada una, dos imágenes compuestas por la

mitad de las columnas. Estas cuatro sub-imágenes resultantes constituyen las tres imágenes de coeficientes de detalle y la imagen de coeficientes de aproximación (tendencia o residuo). El proceso es ejecutado con el algoritmo piramidal como se muestra en la Figura 4.2.



**Figura 4.2.** Esquema de la descomposición wavelet en dos dimensiones.

Si la imagen original tiene  $n$  píxeles, cada imagen  $c_i(x, y), d_i^1(x, y), d_i^2(x, y), d_i^3(x, y)$  tiene  $n/4$  píxeles. En la Figura 4.3 se observa la descomposición de la imagen original en matrices o imágenes de detalle, y la imagen de coeficientes de aproximación para 3 niveles de resolución denotados por el subíndice. Para el caso de las imágenes SPECT que son de  $64 \times 64$  píxeles, las matrices o imágenes de detalle para el primer nivel de resolución serán de  $32 \times 32$  elementos, para el segundo nivel de  $16 \times 16$ , etc.



**Figura 4.3** Esquema de la descomposición wavelet piramidal en dos dimensiones.

#### 4.1.1.2 Umbral de forma fija

Este método surge como alternativa para la reducción de los coeficientes, utilizando umbrales fijos determinados por:

$$\tau_{UNI} = \sigma \sqrt{2 \log(n)} \quad (4.1)$$

Donde el umbral  $\tau_{UNI}$  es una función de  $n$  que es el tamaño de la imagen a filtrar y  $\sigma$  es el estimador de los niveles de ruido descrito por la ecuación:

$$\sigma = \frac{|mediana(d_1^3)|}{0.6745} \quad (4.2)$$

Donde  $d_1^3$  es la matriz de coeficientes wavelet que pertenecen a la sub-banda de detalles diagonales del primer nivel de descomposición [29].

Se aplica el umbral duro a los coeficientes de las sub-bandas de detalle, obteniendo nuevas matrices de coeficientes. Se realiza la reconstrucción de la imagen SPECT utilizando los coeficientes de las sub-bandas de detalle calculadas y la aproximación inicial sin ninguna modificación. Las condiciones de umbral duro para la modificación de los coeficientes de detalle están dadas por la siguiente función:

$$d_i'^B = \begin{cases} d_i^B - \tau & \leftrightarrow d_i^B > \tau \\ 0 & \leftrightarrow |d_i^B| \leq \tau \\ d_i^B + \tau & \leftrightarrow d_i^B < -\tau \end{cases} \quad (4.3)$$

#### 4.1.2 Filtrado Espacial Tipo Gaussiano

En el procesamiento digital de imágenes una de las tareas más importante es eliminar lo mejor posible la información que no es valiosa o el ruido en la imagen. Las herramientas más básicas consisten en el filtrado de la imagen contaminada [30]. Para realizar una comparación del desempeño del algoritmo de filtrado Wavelet Shrinkage se propone implementar un filtro de tipo Gaussiano de dos dimensiones a las mismas imágenes.

### 4.1.3 Relación Señal/Ruido

Como un parámetro para definir la calidad de la imagen después de la aplicación de los algoritmos de filtrado usamos la Relación Señal/Ruido (SNR) por sus siglas en inglés. Se utiliza la definición de SNR hecha por Sonka [31] donde la señal se define como la suma de los valores cuadráticos de los píxeles dentro de la región de interés. El ruido se define como la suma de los valores cuadráticos de la diferencia entre la media de los píxeles de cada uno de ellos dentro de una región de interés o ROI (Region of Interest).

$$SNR_{ji} = \frac{S_{ji}}{N_{ji}} \quad (4.4)$$

Donde la señal se define como:

$$S_{ji} = \sum_{(x,y)} f_{ji}^2(x,y) \quad (4.5)$$

Dónde:

$$f_{ji}^2 = \sum_{i=1}^n (x_{ji})^2 \quad (4.6)$$

Y el ruido se define como:

$$N_{ji} = \sum_{(x,y)} v_{ji}^2(x,y) \quad (4.7)$$

Dónde:

$$v_{ji}^2 = \sum_{i=1}^n (x_{ji} - \bar{x}_{ji})^2 \quad (4.8)$$

## 4.2 Corrimiento de Media

La técnica de segmentación propuesta es un método no paramétrico basado en la estimación de una función de densidad de probabilidad.

Considere cualquier cantidad aleatoria  $X$  que tiene función de densidad de probabilidad  $f$ . La especificación de la función de  $f$  da una descripción natural de la distribución de  $X$ , y permite encontrar las probabilidades asociadas a  $X$  de la relación:

$$P(a < X < b) = \int_a^b f(x)dx; \forall a < b \quad (4.9)$$

Suponga que se tiene un conjunto de datos observados y son muestra de una función de densidad de probabilidad. La estimación de densidad es la reconstrucción de un estimado de la función de densidad de los datos observados.

Muchas de las aplicaciones de estimación de densidad son en datos multivariados, pero todos los métodos multivariados son generalizaciones de métodos uni-variados.

#### **4.2.1 Método de Kernel Multivariado**

Los espacios característicos de una imagen muchas veces están caracterizados por grupos de datos muy irregulares cuyo número y formas no están disponibles. Esto sugiere fuertemente que una aproximación no paramétrica, proporcionando una detección confiable del máximo local de la densidad fundamental, por ejemplo las modas, debe emplearse en el análisis.

La definición del estimador “kernel” como una suma de “lóbulos” centrados en las observaciones se puede generalizar para el caso multivariado. El estimador de densidad de kernel multivariado con kernel  $K$  y ancho de banda  $h$  se define por [32]:

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n K \left\{ \frac{1}{h} (x - X_i) \right\} \quad (4.10)$$

Donde la función kernel  $K(x)$  es ahora una función definida para  $x$  d-dimensional.

El kernel óptimo que minimiza el Error Cuadrático Integrado Medio (ECIM o MISE por sus siglas en inglés Mean Integrated Square Error), que es la manera más usada de medir la exactitud global de  $\hat{f}$  como un estimador de  $f$ , es el kernel Epanechnikov, que para el caso multivariado está dado por:

$$K_e(x) = \begin{cases} \frac{1}{2} c_d^{-1} (d+2) (1 - x^T x) & \text{si } x^T x < 1 \\ 0 & \text{de otra manera} \end{cases} \quad (4.11)$$

Donde  $c_d$  es el volumen de la esfera unitaria en el espacio euclidiano  $R^d$  d-dimensional.

El uso de un kernel diferenciable permite definir la estimación del gradiente de densidad como el gradiente del estimador de densidad de kernel multivariado:

$$\widehat{\nabla} f(x) \equiv \hat{f}(x) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n \nabla K \left\{ \frac{1}{h} (x - X_i) \right\} \quad (4.12)$$

Sustituyendo la definición del kernel Epanechnikov (Ecuación 4.11) en la Ecuación 4.12:

$$\widehat{\nabla} f_E(x) = \frac{1}{n(h^d c_d)} \frac{d+2}{h^2} \sum_{X_i \in S_h(x)} [X_i - x] = \frac{1}{n_x} \sum_{X_i \in S_h(x)} X_i - x \quad (4.13)$$

La cantidad  $\frac{n_x}{n(h^d c_d)}$  es la estimación  $\hat{f}(x)$  de la densidad del kernel calculada en la hiper-esfera  $S_h(x)$  (el kernel uniforme), y así podemos escribir la Ecuación 4.13 como:

$$\widehat{\nabla} f_E(x) = \hat{f}(x) \frac{d+2}{h^2} M_h(x) \quad (4.14)$$

Donde  $M_h(x)$  se define como:

$$M_h(x) = \frac{h^2}{d+2} \frac{\widehat{\nabla} f_E(x)}{\hat{f}(x)} \quad (4.15)$$

Esta última expresión (Ecuación 4.15) muestra que una estimación del gradiente normalizado se puede obtener calculando el corrimiento de media de la muestra con un kernel uniforme centrado en  $x$ . El vector del corrimiento de media tiene la dirección del gradiente de la estimación de la densidad de  $x$  cuando esta estimación se obtiene con el kernel Epanechnikov [33].

#### 4.2.2 Información Espacial

La segmentación y filtrado de una imagen conservando los bordes de alta calidad se pueden obtener aplicando el corrimiento de media en el dominio combinado espacial-rango. El método está basado en la misma idea de ejecutar iterativamente una ventana de tamaño fijo hacia el

promedio de los datos dentro de ella. Los detalles de la imagen se conservan debido a la característica no paramétrica del análisis, que no supone *a priori* alguna estructura particular de los datos.

Una imagen típicamente se representa como un enrejado 2-dimensional de vectores 2-dimensionales (píxeles), donde  $r$  es 1 en el caso de niveles de gris, 3 en imágenes de color o mayor que 3 en el caso multiespectral. El espacio del enrejado se conoce como el dominio espacial, mientras que el nivel de gris, color o información espectral se representa en el dominio del rango. Los anchos de ventana del kernel en los dominios espacial y de rango se pueden concatenar para obtener el dominio espacial-rango de dimensión  $d = r + 2$ .

En el proceso se definen el ancho de ventana espacial ( $h_e$ ) y el ancho de ventana de intensidad ( $h_i$ ) correspondiendo al rango, tomando en cuenta simultáneamente tanto la información espacial y de rango.

#### 4.2.3 Filtrado

El filtrado es una operación fundamental en el procesamiento de imágenes y visión por computadora. Las imágenes por lo general varían a través del espacio, de tal manera que los píxeles cercanos probablemente tienen valores similares, y por lo tanto es apropiado promediarlos. Los valores del ruido que corresponden a estos píxeles cercanos, están menos correlacionados que los valores de la imagen; por lo que el ruido disminuye calculando su promedio mientras se conservan los valores de la imagen.

El suavizado o filtrado por el reemplazo del pixel en el centro de una ventana por el promedio de los píxeles en la ventana, remueve el ruido pero también los bordes de la imagen, volviéndolos borrosos con el filtrado. El corrimiento de media es una técnica de suavizado que preserva los bordes, razón por la que se puede utilizar como operación de filtrado de una imagen.

#### 4.2.4 Segmentación por Corrimiento de Media

Para realizar la tarea de segmentación, los puntos de convergencia suficientemente cercanos en el dominio son considerados como los centros de clase, y todo aquellos puntos que fueron llevados por el corrimiento de media al mismo punto, por ejemplo, a una moda de la densidad se fusionan para obtener las regiones homogéneas de la imagen.

La segmentación por corrimiento de media en el dominio espacial-rango tiene un diseño sencillo, entonces el procedimiento de segmentación es el siguiente:

1. Para cada dato de la imagen original, calcular el vector de corrimiento de media para cada uno y almacenar el punto de convergencia.
2. Identificar los grupos (clases) de los puntos de convergencia, uniendo todos aquellos que están más cerca de 0.5 uno de otro en el dominio conjunto.
3. Para cada punto de convergencia asignar una etiqueta.
4. Eliminar las regiones espaciales que contienen menos de  $M$  píxeles.

#### 4.2.5 Corrimiento de Media Ponderado

La estimación por corrimiento de media (CM) se puede mejorar ponderando cada pixel dentro de una región por una función de confianza de borde, tal que las píxeles que están situados cerca de un borde (confianza del borde cercana a uno) influyen menos en la determinación del nuevo centro del agrupamiento. La ecuación de CM modificada, que incluye la ponderación de la confianza del borde y derivada de la ecuación del vector de corrimiento de media es:

$$M_h(x) = \frac{1}{(1-\varphi_i)} \sum_{X_j \in S_h(x)} (1 - \varphi_i) X_i - x \quad (4.16)$$

Donde  $\varphi_i$  es la confianza del borde asociado a  $X_i$ .

El vector de corrimiento de media, tal como está expresado en la Ecuación 4.16, se usa en la etapa de filtrado para obtener regiones homogéneas en intensidad de las imágenes procesadas. El primer paso en el análisis de un espacio característico con densidad fundamental  $f(x)$  se encontrar las modas de esta densidad; y el procedimiento de corrimiento de media es una manera

de localizar las modas sin estimar la densidad. La propiedad de convergencia del corrimiento de media se debe a su magnitud adaptable que elimina la necesidad de procedimientos adicionales para elegir el tamaño de paso adecuado. Esto es una ventaja sobre los métodos tradicionales basado en gradiente. Por último, al filtrar con corrimiento de media ponderado, los pesos de los pixeles cercanos a un borde son pequeños, lo que permite realzar la propiedad de preservación de discontinuidad.

### *Mapa de Confianza*

Una de las técnicas más importantes en la extracción de características de una imagen es la detección de bordes, y dentro de la detección de bordes los métodos más usados están basados en la orientación del gradiente. La estimación del gradiente se realiza usando dos máscaras de diferenciación empleadas como operadores de ventana, permitiendo también estimar la orientación del gradiente y con esto generar una plantilla de borde ideal con la misma orientación. La medida de confianza se determina a través de la correlación de los datos con la plantilla de borde ideal.

### Estimación de Gradiente

En el dominio discreto, solamente los datos de la muestras están disponibles y para obtener el gradiente en dos dimensiones, las dos derivadas parciales se deben calcular por diferenciación numérica. Muchas mascarar de diferenciación son separables, y los pesos se obtienen del producto exterior de dos secuencias unidimensionales  $s(i)$  y  $d(j) = -m, \dots, 0, \dots, m$ ; así las máscaras de diferenciación están dadas por:

$$W = sd^T \quad (4.17)$$

Sean  $d(j)$  con  $j = -m, \dots, 0, \dots, m$ , los pesos obtenidos por la diferenciación numérica del  $i$ -ésimo región de  $A$  en una ventana de  $n \times n$ , la ubicación  $(i, 0)$  de la ventana. Simultáneamente

sean  $s(i)$  con  $i = -m, \dots, 0, \dots, m$ , los pesos obtenidos por la operación de suavizado de la  $j$ -ésima columna. El resultado del promedio ponderado es el valor de suavizado en la ubicación  $(0, j)$ . Ambas secuencias se definen usando los polinomios de Krawtchouk [34, 35] para aproximar la estructura local de una superficie continua, los polinomios se eligen de filtros de diferenciación suavizados, que producen una ponderación binomial, definida por:

$$w(i) = \frac{1}{2^{2m}} \binom{2m}{m+i} = \frac{1}{2^{2m}} \frac{(2m)!}{(m+i)!(m-i)!} \quad (4.18)$$

Donde  $i = -m, \dots, 0, \dots, m$ .

La máscara  $W$  realiza la diferencia numérica a lo largo de los renglones de los datos, seguida por el suavizado de los resultados implementados  $\frac{\partial}{\partial y}$ . La diferenciación a lo largo de las columnas seguida por el suavizado, implementando  $\frac{\partial}{\partial x}$ , se obtiene con la máscara  $W^T = dS^T$ .

La magnitud del gradiente estimado es:

$$\hat{h} = \sqrt{\text{traza}^2(W^T A) + \text{traza}^2(WA)} \quad (4.19)$$

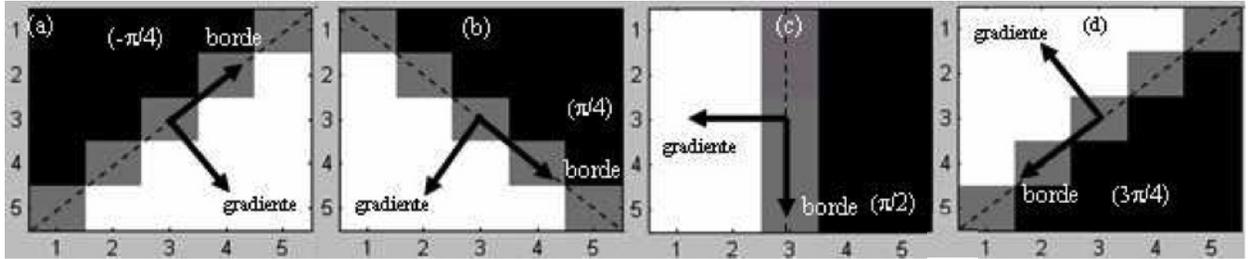
Y la orientación del gradiente estimado está dada por:

$$\hat{\theta} = \arctan\left(\frac{\text{traza}[WA]}{\text{traza}[W^T A]}\right) \quad (4.20)$$

El modelo de borde empleado es el borde de paso ideal por el centro del vecindario y orientado en  $-180 < \hat{\theta}_e < 180$ . El valor de un pixel se calcula integrando a través de su sección transversal de área unitaria, y así, la forma de la región de transición depende de  $\hat{\theta}_e$ . El vector de gradiente siempre apunta hacia la parte más alta de intensidad de la región, como se observa en la Figura 4.4, y la orientación del borde se deriva de la ecuación anterior de la siguiente manera:

$$\hat{\theta}_e = \hat{\theta} - 90 = \arctan\frac{\text{traza}[W^T A]}{\text{traza}[WA]} \quad (4.21)$$

De esta manera, las plantillas son modelos de borde ideal con orientación  $\widehat{\theta}_e$ , derivadas de la orientación del gradiente estimado. La medida de confianza  $\eta$  se calcula para cada dato, correlacionando su estimación de borde y la plantilla de borde ideal correspondiente.



**Figura 4. 4:** Ejemplos de orientación de la plantilla de borde ideal para  $m = 2$  [36].

#### Mapa de confianza

Después de la estimación del gradiente, cada píxel de la imagen cuenta con una magnitud o gradiente de borde  $\hat{g}$  y una orientación de borde  $\widehat{\theta}_e$ . Con los rangos normalizados de los valores de la magnitud del gradiente se calcula su función de distribución acumulativa empírica, la cual es más conveniente de usar como criterio de selección para la presencia de un borde. Sean  $\hat{g}_1 < \dots < \hat{g}_k < \dots < \hat{g}_{k+1} < \dots < \hat{g}_N$  el conjunto ordenado de los distintos valores de magnitud del gradiente estimado, entonces para cada dato su magnitud de borde  $\hat{g}_k$  se reemplaza con la probabilidad:

$$\rho_k = \text{prob}[\hat{g} \leq \hat{g}_k] \quad (4.22)$$

Los rangos normalizados  $\rho_k$  son los percentiles de la distribución acumulativa de los valores de magnitud del gradiente. Para cada píxel se tienen ahora dos cantidades disponibles:  $\rho$  y  $\eta$  con valores entre 0 y 1.

Finalmente, el mapa de confianza se calcula para cada píxel como una combinación lineal de la función de distribución acumulativa empírica y la medida de confianza del borde:

$$\phi = \beta\rho + (1 + \beta)\eta \quad (4.23)$$

Donde  $\beta$  es una constante entre 0 y 1 que controla la mezcla de la magnitud del gradiente,  $\rho$ , y la información del patrón local,  $\eta$ .

Para una revisión más a detalle sobre el corrimiento de media dirigirse a [36].

#### **4.2.6 Análisis de Regiones**

Una vez que se obtiene la imagen filtrada, las regiones se deben delinear en el espacio de características, agrupando todas aquellas regiones que están más cercanas dentro del dominio espacial y del dominio de rango, es decir, todos aquellos píxeles que hayan convergido al mismo punto se fusionan y etiquetan con un valor escalar. La delineación de clases se puede refinar incorporando un grado de adyacencias de región (GAR), que posteriormente se puede contraer con un algoritmo de encontrar y unir [36].

##### Primer etiquetado de Regiones

Una vez que se obtiene una imagen pre-segmentada se agrupan todas las regiones que se encuentran cercanas en el espacio de características, es decir, todos los voxeles que convergieron al mismo punto son fusionados y etiquetados.

##### Fusión de Regiones

La operación de fusión agrega aristas al grafo, ligando los vértices que corresponden a las regiones que cumplen con: a) tiene modas asociadas que están localizadas dentro de una distancia de separación de  $h_i/2$ , y satisfacen una condición de fuerza de frontera o borde débil. La medida de fortaleza del borde se obtiene directamente del mapa de confianza sumando los valores de confianza de los voxeles que se encuentran sobre el borde que separa las regiones. Si se cumplen

las condiciones anteriores y fuerza del borde entre regiones es menor que un umbral  $\xi$ , esto es, tiene un borde débil entre ellas, indicando que realmente no hay frontera entre las regiones, entonces las regiones se fusionan en una sola [36].

#### Algoritmo Encontrar y Unir

Al realizarse la fusión de regiones sobre el MAR, el número de regiones disminuyen considerablemente por lo que debe aplicar un procedimiento para reducir el grafo, esto se logra aplicando un algoritmo de encontrar y unir. El objetivo es tener una función que pueda verificar si dos vértices  $a$  y  $b$  pertenecen al mismo conjunto y, en caso e que así sea, que pueda unirlos en el mismo conjunto. Las operaciones de fusión de regiones y reducción del grafo se aplican iterativamente hasta que el número de regiones, entre una iteración y otra, permanecen sin cambios.

#### Podado

Cuando se obtiene la fusión de regiones de la imagen, se aplican un proceso de podado para remover todas las regiones cuya área, establecida como un número de pixeles, sea inferior a un umbral  $\eta$  definido por el usuario. Para realizar la remoción, se unen las regiones cuyo volumen es menor al umbral, a una región adyacente con una distancia mínima entre sus modas, o con región que sea la única adyacente y con un volumen mayor al del umbral. El proceso de podado se repite iterativamente hasta que el número de regiones, entre una iteración y otra, permanecen sin cambios o un número dado de iteraciones es alcanzado [36].

### 4.3 Propuesta de Herramienta para el Diagnóstico de Procesos Infecciosos

El diagnóstico de endocarditis infecciosa ha sido siempre difícil de establecer con seguridad. Los criterios clásicos de valvulopatía predisponente, bacteremia, fenómenos embólicos y síntomas de un proceso endocárdico activo pueden estar ausentes, por lo que se han propuesto varias combinaciones de criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos para establecer su diagnóstico (criterios de Duke Modificados), como se explica en el capítulo anterior. La naturaleza diversa y el perfil epidemiológico de la endocarditis infecciosa condicionan que su diagnóstico sea un desafío en la actualidad [37]. En el ETT, la especificidad para detectar vegetaciones es del 98%, pero con una sensibilidad del 60%, inclusive hasta el 20% de los pacientes adultos podrían tener estudios de ETT inadecuados debido a obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o deformaciones de tórax. En pacientes con sospecha de EI, la ETT únicamente no puede excluir el diagnóstico de EI en presencia de válvulas protésicas, abscesos perianulares, perforación de válvulas o fistulas [38]. Como propuesta de una nueva herramienta de diagnóstico se ha estudiado la imagenología, probando diversas técnicas como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM); pero éstas tienen una especificidad baja en la detección de la endocarditis infecciosa en las etapas iniciales y cuando hay alteraciones anatómicas [39, 40, 41]. El estudio a través de las imágenes de medicina nuclear ha demostrado resultados prometedores en contextos experimentales, como es la detección de vegetaciones mediante Galio 67 [42], el uso de anticuerpos marcados con Tecnecio 99m [43].

Debido a la complejidad de ésta patología y a que solo se tienen pocas herramientas para su detección, es necesario investigar nuevos métodos diagnósticos y así poder establecer un abordaje temprano e inicio de tratamiento médico precoz, con lo que se mejoraría la tasa de respuesta clínica a esta enfermedad y limitaría el desarrollo de complicaciones.

En medicina nuclear se han explorado varias técnicas que permitan identificar un proceso infeccioso y que a su vez distinga entre un proceso inflamatorio debido a una infección y un proceso inflamatorio estéril [44, 45]; una de estas técnicas se basa en el uso de radiofármacos. Los radiofármacos que se han introducido o propuesto incluyen agentes del Tecnecio 99m, por ejemplo inmunoglobulinas policlonales y monoclonales [46, 47, 48], antibióticos y defensinas

humanas [49]. Desafortunadamente la mayoría de estos radiofármacos compuestos no pueden distinguir entre una infección bacteriana y una inflamación estéril. La introducción de radiofármacos marcados con defensinas humanas en la medicina nuclear se ha visto obstaculizada por los procesos laboriosos para aislar grandes cantidades de péptidos antimicrobianos y por la posibilidad de afectar la actividad funcional de los leucocitos [49]. Desde que se sabe que los péptidos antimicrobianos se unen preferentemente a las bacterias [50], el uso de los péptidos antimicrobianos se ha vuelto la primera opción para obtener una imagen de infecciones.

Los péptidos antimicrobianos están ampliamente distribuidos en todo el reino animal y vegetal en donde juegan un papel crítico en el sistema defensivo en los organismos moleculares en contra de bacterias dañinas, hongos y virus. Los péptidos antimicrobianos usualmente contienen aminoácidos hidrofóbicos y catiónicos. El origen, estructura y mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos se han estudiado de manera extensa [51, 52].

En general, el mecanismo de acción de varios de los péptidos antimicrobianos se basa en la interacción de las cargas catiónicas (positivas) de los péptidos con las cargas negativas de la superficie de los microorganismos invasores [52].

Se han realizado diversas investigaciones con el objetivo de detectar el péptido antimicrobiano con mayor especificidad a las infecciones bacterianas y que pueda distinguir un proceso inflamatorio estéril [51, 52, 53]. El péptido antimicrobiano con mejores características y el más usado en la imagenología de infecciones es el Ubiquicidin (UBI-29-41). El UBI-29-41 es un fragmento de un péptido antimicrobiano catiónico que existe en varias especies, incluyendo en los humanos. Para la imagenología de procesos infecciosos el UBI-29-41 se une al radiofármaco Tecnecio  $^{99m}$ , teniendo como resultado el radiofármaco conocido como  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41.

El radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41 ha mostrado tener una alta estabilidad en pruebas *in vitro* e *in vivo*, una alta especificidad a los sitios de infección y una rápida eliminación. En estudios con ratones se ha observado una mínima acumulación en tejido sin infección y una rápida detección de sitios con infección.

En un estudio sobre la biocinética del  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41 realizado por Meléndez-Alafort y colaboradores, se demostró que el radiofármaco tiene una residencia media en la sangre de 0.52 horas, aproximadamente el 85% del radiofármaco administrado se elimina por vía renal tras 24 horas después de la inyección. Las imágenes mostraron una mínima acumulación en los tejidos sin procesos infecciosos y una mayor acumulación en tejido infectado [54].

En el departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México se han realizado investigación [55, 56] para estudiar las ventajas y resultados de la aplicación de esta nueva técnica de imagen para la detección de procesos infecciosos. Uno de los primeros trabajos [55] fue dirigido para estudiar la sensibilidad y especificidad de esta nueva técnica de diagnósticos no invasiva de infecciones, enfocados en la detección de infecciones en el miocardio (miocarditis). En esta investigación se adquirieron imágenes planares de medicina nuclear, las cuales se utilizaron para realizar un análisis cualitativo y un análisis semi-cuantitativo. En el análisis cualitativo se adquirieron imágenes en la proyección anterior y lateral izquierda, las cuales fueron analizadas por dos expertos sin ninguna información sobre los pacientes. Los observadores categorizaron a los pacientes como positivos o negativos. En el análisis semi-cuantitativo se utilizó una imagen en la proyección anterior, en la cual se colocaron dos regiones de interés (ROI por sus siglas en inglés Region of Interest) del mismo tamaño, una fue colocada sobre el área del mediastino y la segunda ROI fue colocada sobre el área del pulmón con el objetivo de calcular la tasa mediastino/pulmón usando el software de la estación de trabajo. Para la clasificación de los sujetos como positivos o negativos se definió un umbral, si la tasa mediastino/pulmón era igual o mayor al umbral seleccionado se etiquetaba al sujeto como positivo y se etiquetaba como negativo en caso contrario. Tomando un valor de umbral 1.95 para la tasa mediastino/pulmón y usando el análisis ROC, la técnica tiene una sensibilidad del 66%, especificidad de 100%, una predicción de valores positivos de 100% y una predicción de valores negativos de 77% [55].

En una nueva investigación realizada por el Dr. Moreno y colaboradores [56] se estudió el desempeño del radiofármaco en la detección de procesos infecciosos en el endocardio. Teniendo los resultados del estudio mencionado anteriormente, esta investigación se dirigió a una nueva cardiopatía, la endocarditis infecciosa. El grupo de estudio fueron pacientes con diagnóstico

definitivo basados en los criterios de Duke Modificados y sujetos control (sujetos sin cardiopatía), a los cuales se les adquirieron imágenes SPECT/CT usando el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41. La variable dependiente, así como en el estudio anterior, se calculó la tasa corazón/pulmón como índice de medición a cada uno de los pacientes. La segmentación del área cardíaca y pulmonar se realizó sobre las imágenes CT en su proyección sagital y de forma manual utilizando las herramientas de análisis y procesamiento del software Xelerix®. Se contaron con 12 pacientes con diagnóstico definitivo de EI y 5 sujetos sin enfermedad cardiovascular. Como resultados de la investigación se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las tasa corazón/pulmón de los pacientes con diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa con las tasas de los sujetos control utilizando la prueba estadística t-Student para muestras independientes, llegando a la conclusión de que la concentración o fijación del radiofármaco en el tejido infectado es mayor que en tejido sano.

# Capítulo 5

## Hipótesis y Objetivos

Actualmente la Medicina Nuclear no cuenta con una herramienta confiable para el diagnóstico de los procesos infecciosos en el tejido cardiaco. Tomando como base los resultados de las investigaciones ya mencionadas en el capítulo anterior [54, 55, 56], el Departamento de Medicina Nuclear del INC y el Laboratorio de Neuroimagenología (LINI) de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa (UAM-I) se dieron a la tarea de formular una metodología basada en el procesamiento digital de imágenes híbridas SPECT/CT como propuesta de una nueva herramienta para la detección y diagnóstico de la EI.

### 5.1 Hipótesis

La tasa corazón/pulmón calculada en los sujetos diagnosticados con endocarditis infecciosa es mayor a la tasa calculada en sujetos sanos o controles, se propone como un índice que permita discriminar si existe o no un proceso infeccioso en el tejido cardiaco con una mínima intervención del usuario.

### 5.2 Objetivo General

Diseñar y evaluar una metodología semi-automática para la detección de la endocarditis infecciosa basada en el procesamiento de imágenes SPECT/CT usando el péptido antimicrobiano UBI 29-41 marcado con Tc-99m.

### 5.3 Objetivos Específicos

- Documentar clínicamente imágenes SPECT/CT de una población de pacientes diagnosticados con endocarditis infecciosa.
- Mejorar la calidad de las imágenes SPECT mediante la propuesta de un algoritmo de filtrado.
- Implementar un algoritmo semi-automático de segmentación de Corrimiento de Media en imágenes de CT para la identificación del área pulmonar y cardiaca.
- Proponer un método semi-automático que permita discriminar y cuantificar el proceso infeccioso en las imágenes SPECT/CT.
- Comparar los resultados del algoritmo de detección propuesto con el método de diagnóstico clínico de referencia.

# Capítulo 6

## Metodología

### 6.1 Población de Estudio

Se contó con una muestra de población constituida por 16 pacientes con diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa, admitidos para hospitalización en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo 2009 a Abril de 2011, los cuales contaban con estudios de medicina nuclear SPECT/CT usando  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41. También se contó con un grupo de 5 sujetos (voluntarios) sin ninguna enfermedad cardíaca diagnosticada a los cuales se les realizó el protocolo de medicina nuclear SPECT/CT usando  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41. Este grupo se tomó como grupo control durante el análisis de los resultados.

Los criterios de inclusión aplicados para la base de datos final fueron los siguientes:

- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa bajo los criterios de Duke Modificados [22].

Los criterios de exclusión para la base de datos final fueron los siguientes:

- Pacientes que no puedan ser transportados sin poner en riesgo su condición.

Los criterios de eliminación para la base de datos final fueron los siguientes:

- Pacientes a los que se hayan adquirido imágenes SPECT/CT con artefactos o de mala calidad.

Con base en los criterios mencionados, se eliminaron 7 estudios de medicina nuclear debido a la baja resolución de las imágenes, quedando un grupo de 9 pacientes y un grupo control de 5 sujetos sanos con estudios de medicina nuclear.

## 6.2 Protocolo de adquisición de imágenes SPECT/CT

El equipo utilizado para la adquisición de las imágenes SPECT/CT es una gamma cámara de la marca General Electric modelo Millenium VG con HawkEye. El mismo equipo adquiere las imágenes tomográficas con un tubo de rayos X que trabaja con una corriente de 2.5mA y un voltaje de 450kV.

El protocolo de adquisición de las imágenes SPECT se describe en el Cuadro 6.1 [55, 56].

**Cuadro 6.1:** Protocolo de adquisición para imágenes SPECT

<b>Dosis de <math>^{99m}\text{Tc}</math>-UBI-29-41</b>	<b>20mCi</b>
<b>Posición</b>	<b>Supina</b>
<b>Tiempo entre inyección-adquisición</b>	<b>2 horas</b>
<b>Orbita</b>	<b>180°</b>
<b>Tamaño del pixel</b>	<b>6.4±0.2mm</b>
<b>No. De proyecciones</b>	<b>64</b>
<b>Matriz</b>	<b>64x64</b>

Las imágenes CT se adquirieron con el mismo sistema para obtener el volumen anatómico y la referencia espacial utilizando la misma región de interés usada para la adquisición de las imágenes SPECT. La matriz de las imágenes CT es de 128x128, con una resolución de 3-4mm por pixel. El volumen de imágenes CT lo conforman 64 rebanadas en la proyección axial.

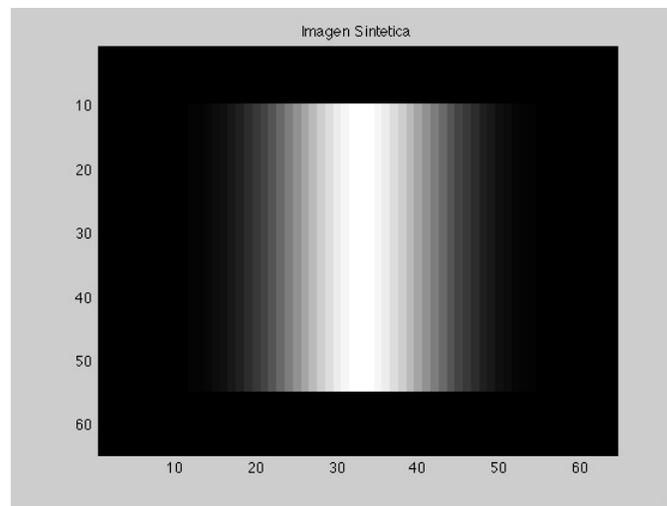
El adquirir ambos volúmenes de imágenes con el mismo sistema de adquisición es una gran ventaja ya que el paciente no se tiene que trasladar de un equipo a otro y las secuencias de adquisición son consecutivas por lo que las imágenes se adquieren con la misma región de interés.

### 6.3 Pre-Procesamiento de Imágenes SPECT

#### 6.3.1 Construcción de imágenes sintéticas

El objetivo de esta etapa fue estudiar el desempeño del algoritmo de filtrado wavelet shrinkage [26, 27, 28] aplicado a imágenes sintéticas del mismo tamaño de las imágenes SPECT reales (64x64) contaminadas con ruido estadístico de tipo Poisson.

Para poder cuantificar el desempeño se diseñó una imagen sintética con un degradado de intensidad en la escala de grises similares a las imágenes SPECT (Figura 6.1). Todo el algoritmo se realizó con la herramienta de procesamiento de imágenes (Image Processing Toolbox) de Matlab®.

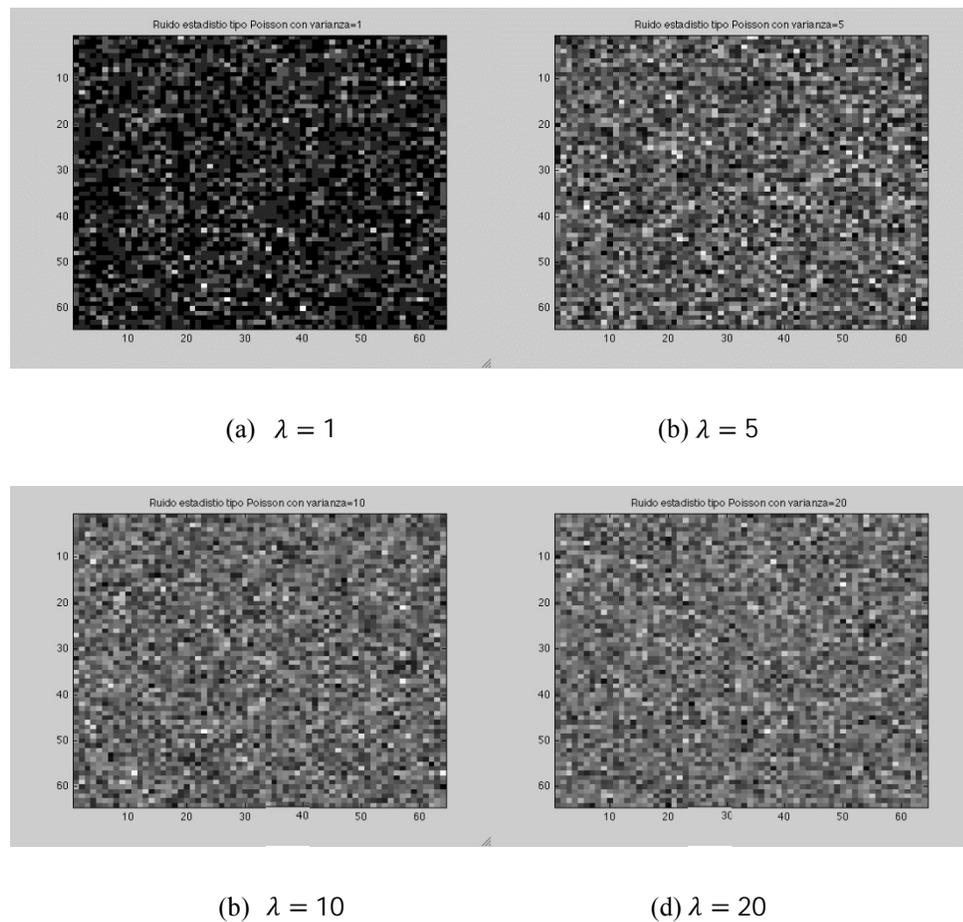


**Figura 6.1.** Imagen sintética de tamaño 64x64 con un degradado de intensidad en escala de grises.

Para contaminar la imagen se utilizó un generador de números aleatorios con una distribución de tipo Poisson cuya función de densidad de probabilidad es:

$$f(x|\lambda) = \frac{\lambda^x}{x!} e^{-\lambda} \quad (6.1)$$

Donde  $\lambda$  es la varianza. Esta variable nos permitió generar distintas matrices de ruido, cada una con una varianza mayor. En este proceso de caracterización del algoritmo de filtrado se crearon 4 matrices de ruido con valores de varianza  $\lambda = 1, 5, 10, 20$  (Figura 6.2). Para obtener la imagen contaminada final se realizó la suma de la matriz o imagen de ruido más la imagen con degradado en escala de grises.



**Figura 6.2.** Imágenes de ruido aleatorio con distribución de Poisson (Ecuación 6.1) con distintos valores de varianza. Cada una de estas imágenes se toma como ruido.

Cada una de las imágenes contaminadas, con valores de varianza distintos, fueron procesadas aplicando el algoritmo de filtrado Wavelet Shrinkage propuesto. Para realizar una comparación

del desempeño del algoritmo de filtrado Wavelet Shrinkage se propone implementar un filtro de tipo Gaussiano de dos dimensiones a las mismas imágenes. Se calcularon sus valores de SNR de acuerdo con la definición descrita en capítulos anteriores, y se observó el desempeño de cada uno de los dos tipos de filtrado.

#### **6.4 Registro de Imágenes SPECT/CT**

Durante el análisis de las imágenes híbridas SPECT/CT se observó que existían inconsistencias importantes entre la información espacial (CT) y la información funcional que de las imágenes SPECT, por lo que fue necesario implementar un procedimiento de registro de las imágenes SPECT tomando como referencia espacial a las imágenes CT para minimizar la inconsistencia de la información funcional. El registro de las imágenes SPECT se realizó de forma manual utilizando el Image Processing Toolbox del software Matlab® colocando puntos de referencia marcados por un experto en la imagen CT y en su imagen correspondiente SPECT, con esto se obtiene una matriz de transformación con la cual se registraron las rebanadas de interés para el cálculo de la tasa corazón/pulmón.

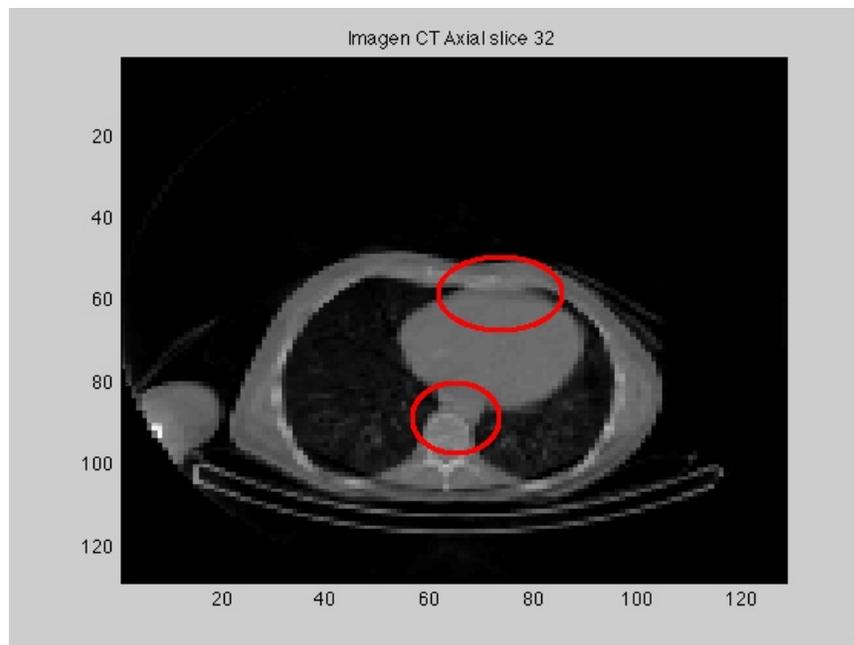
#### **6.5 Segmentación de Imágenes Tomográficas**

Existen diferentes algoritmos de segmentación de imágenes médicas [57], uno de ellos es el algoritmo no paramétrico de corrimiento de media o Mean Shift, el cual se implementó y optimizó para la segmentación de las estructuras de corazón y pulmones en el volumen de imágenes CT.

#### **6.6 Mapa Auxiliar de Bordes**

El algoritmo de corrimiento de media ponderado utiliza la información calculada de los mapas de confianza de bordes para poder realizar una segmentación adecuada en las imágenes. Si los

valores calculados de confianza de los bordes que delimitan las estructuras, en este caso son el corazón y pulmones, son bajos se traducen para el algoritmo que tales bordes no existen o que son muy débiles como para ser tomados en cuenta. Los casos en donde se tuvo mayor problema con situaciones como esta fueron cuando las estructuras del corazón y tórax se superponen una con otra. En la Figura 6.3 se muestra un ejemplo en donde observamos que el corazón está pegado a la caja torácica y a simple vista podemos observar que las estructuras pueden ser identificadas fácilmente, pero para el algoritmo de segmentación en donde lo que importa es la intensidad de los píxeles de la imagen es muy difícil determinar la existencia de este tipo de bordes.



**Figura 6.3.** Bordes difíciles de detectar por el algoritmo de segmentación.

Por esta razón se incluyó un mapa auxiliar de bordes con el cual se intenta ayudar al algoritmo de CM a detectar estos bordes de mayor dificultad. Este mapa auxiliar se obtiene a partir de un mapa de bordes usando algoritmos de detección de bordes conocidos, en este caso se implementó el detector de Canny para adquirir los bordes de las imágenes CT en los tres planos, esto es, se utilizaron los tres planos de proyección (axial, coronal y sagital) y para cada plano se obtuvieron

sus bordes de cada volumen de imágenes, esto con el objetivo de tener la mayor información que se puede obtener de las imágenes originales CT.

La información de los tres volúmenes de imágenes de bordes correspondientes a los tres planos se concentró en un solo volumen en la proyección axial escalando el valor de cada pixel con el máximo valor encontrado. Este nuevo mapa con coeficientes de confianza se incorporó al algoritmo de segmentación, en donde funge como un segundo mapa auxiliar en aquellos casos en donde es difícil detectar si un pixel pertenece a un borde o no.

Se realizó una segmentación con el método de Corrimiento de Media Ponderado utilizando el volumen completo CT en su proyección axial de cada uno de los pacientes y sujetos control. Los valores de los parámetros que se fijaron para obtener la mejor calidad de segmentación de las imágenes CT fueron los siguientes:

**Cuadro 6.2.** Valores de los parámetros para la segmentación por corrimiento de media ponderado de las imágenes CT.

<b>Tamaño del Kernel</b>	<b>2</b>
<b>Tolerancia del Borde</b>	<b>0.4</b>
<b>Factor de Mezcla</b>	<b>0.3</b>
<b>Radio Espacial</b>	<b>3</b>
<b>Radio de Intensidad</b>	<b>0.2</b>
<b>Umbral de Fuerza de Borde</b>	<b>0.6</b>
<b>Umbral de Tamaño de Región</b>	<b>200</b>

## 6.7 Refinamiento de Segmentación

El algoritmo de corrimiento de media ponderado implementado, con la incorporación de los mapas de confianza de bordes así como del mapa auxiliar para ayudar al algoritmo a detectar los bordes difíciles, no es capaz de realizar una segmentación adecuada en aquellas rebanadas en donde los bordes son muy débiles y que no son detectados por los mapas de confianza

incorporados en el algoritmo. Esta limitación se presenta en varias rebanadas del volumen CT segmentado y desafortunadamente algunas de ellas coinciden con las rebanadas de interés seleccionadas para el análisis cuantitativo del proceso infeccioso. Por lo que fue necesario el apoyo e intervención del usuario para realizar la segmentación manual, de las estructuras del corazón y de los pulmones en las imágenes en donde el resultado de la segmentación automática no fue adecuado. La segmentación manual se realizó usando el Image Processing Toolbox de Matlab®.

Como resultado de esta sección se obtienen las regiones segmentadas individualmente, el corazón y pulmón derecho. Toda la información de los valores de intensidad de los elementos de cada región en las 5 rebanadas de interés se almacena en un vector para la región del corazón y un vector para la región del pulmón derecho, para que el manejo de la información sea más fácil a la hora del cálculo de la Tasa Corazón/Pulmón.

## **6.8 Tasa Corazón/Pulmón**

Para realizar un análisis cuantitativo del proceso infeccioso se propone el cálculo de la Tasa Corazón/Pulmón siguiendo como base la metodología implementada en el trabajo realizado por Moreno y colaboradores para la detección de mediastinitis [55].

En este trabajo se propone una nueva metodología para la cuantificación del proceso infeccioso. La cual toma la información más significativa de las imágenes SPECT de las regiones del corazón y del pulmón.

Del volumen de imágenes CT se seleccionaron 5 rebanadas de interés con el objetivo de tomar la región en donde se encuentran localizadas las válvulas cardiacas. De las correspondientes imágenes SPECT se selecciona la información funcional para el cálculo de la tasa corazón/pulmón.

### 6.8.1 Cálculo de la Tasa Corazón/Pulmón

La tasa corazón/pulmón se define como el cociente del promedio de los valores en intensidad más significativos del área del corazón entre el promedio de los valores en intensidad de elementos del pulmón en donde la captación del radiofármaco es constante u homogénea.

Los elementos de la región del corazón con los valores de intensidad más altos indican que la captación del radiofármaco fue mayor y por lo tanto es indicativo de un posible proceso infeccioso.

Para calcular el promedio se seleccionaron los elementos cuyo valor de intensidad sea mayor a un umbral, el cual depende del valor máximo de todos los elementos de la región de corazón. El valor del umbral se define por la siguiente ecuación:

$$umbral = Valor\ Maximo - (Valor\ Maximo * 0.05) \quad (6.2)$$

Aplicando este umbral a los elementos del corazón nos aseguramos de tomar solo aquellos elementos con información significativa de un posible proceso infeccioso en el área del corazón.

Para el cálculo del promedio del pulmón se tomó la información de los elementos del pulmón derecho [56, 55], se seleccionó solo los elementos del percentil 25 del vector de información del vector de información del pulmón derecho. Con esto se asegura que aquellos elementos del pulmón indiquen zonas donde la captación fue homogénea evitando información no deseada.

Se calcula su tasa a cada uno de los pacientes y sujetos control de la base de datos.

## 6.9 Análisis de los Resultados

En el presente trabajo se calculó un índice que nos permitió discriminar si existía o no un proceso infeccioso en el tejido cardiaco, esto es, un clasificador. Para estimar la eficiencia y exactitud de este clasificador se usó el método de curvas ROC.

La población de estudio se dividió en dos grupos, pacientes con diagnóstico de EI y sujetos control. Los resultados de los cálculos de las tasas corazón/pulmón se analizaron con la prueba estadística no paramétrica de Wilcoxon para observar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grupos de pacientes y sujetos control. Cada sujeto de la población fue etiquetado como sujeto infectado o positivo si su tasa corazón/pulmón es igual o mayor al valor umbral y negativo en caso que sea menor al umbral. La curva ROC se construye basada en la sensibilidad y especificidad del clasificador en un rango de valores del umbral. El mejor punto de corte o punto de operación se escogió en base al área bajo la curva ROC, y este punto de operación óptimo se utilizó como valor de umbral final para el clasificador. Todos los análisis estadístico se realizó con la ayuda del software NCSS®.

# Capítulo 7

## Resultados y Discusiones

### 7.1 Imágenes SPECT/CT

En la Figura 7.1 se muestran algunos ejemplos de las imágenes SPECT/CT tomadas de la base de datos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con las cuales se desarrolló el presente trabajo, la cual consta de 9 estudios de pacientes con EI a los que se le realizaron estudios SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41, así como 5 estudios de sujetos control sin ninguna patología cardiaca.

### 7.2 Filtrado de Imágenes SPECT

El algoritmo de filtrado Wavelet Shrinkage [26, 27, 28] se aplicó a las imágenes sintéticas contaminadas con ruido estadístico de tipo Poisson con varianzas conocidas y controladas, así como el filtrado tipo Gaussiano. Los resultados de ambos filtrados se muestran en la Figura 7.2.

A las imágenes resultantes de los algoritmos de filtrado se les estimó su SNR de acuerdo a la definición dada por la Ecuación 4.4.

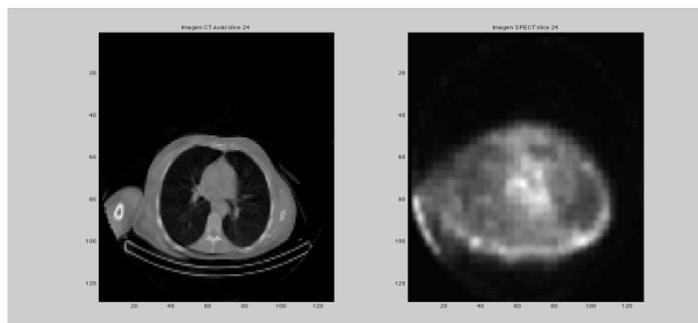
Para poder realizar una comparación cuantitativa entre ambas técnicas de filtrado se realizaron 200 iteraciones del algoritmo para cada valor de varianza, esto se realizó gracias a la generación aleatoria de las matrices de ruido con una distribución de tipo Poisson con la ayuda del software Matlab®. Utilizando la prueba estadística ANOVA de una vía se realizaron las comparaciones de los resultados de los dos procedimientos de filtrado para observar si existen diferencias

estadísticamente significativas entre los resultados de ambos métodos con un valor de confianza = 0.05. En el Cuadro 7.1 se muestran los resultados de la comparación de los resultados de los diferentes filtrados.

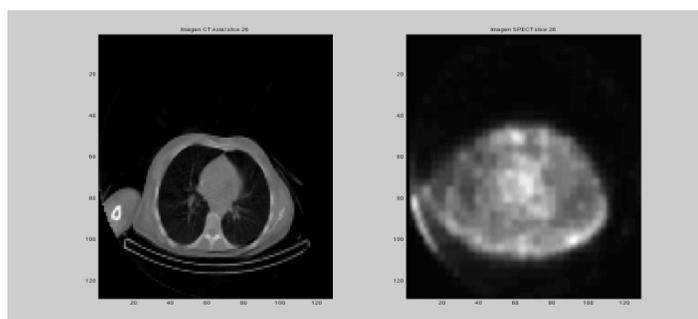
Los resultados del Cuadro 7.1 muestran que los procedimientos tanto filtrado wavelet como filtrado gaussiano mejoran el SNR de la imagen. Cualitativamente se puede observar que con ambos métodos de filtrado se logró reducir la cantidad de ruido (Figura 7.2c, 7.2d), esto lo podemos traducir como una mejora en la calidad de la imagen. Cada método de filtrado tienen características diferentes, las cuales se pueden observar en las Figura 7.2c, 7.2d.

Con el análisis estadístico ANOVA de una vía podemos ver que si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias resultantes de los 200 eventos para cada valor de varianza ( $\lambda$ ). Debido a las características de la imagen sintética generada, se puede observar de forma cualitativa que la imagen resultante del filtrado gaussiano se asemeja mucho más a la original que la imagen resultante del filtrado wavelet shrinkage. Como se describió en el capítulo anterior, las imágenes sintéticas constituyen en un degradado de escala de grises, por lo que no existe un cambio en los tonos grises lo suficientemente fuerte para poder observar algún tipo de separación entre un tono de gris y otro, para generar un borde o delimitación entre cada tono de gris. Por lo que con estas imágenes no podemos observar el comportamiento de ambos algoritmos cuando se encuentran con bordes dentro de una imagen.

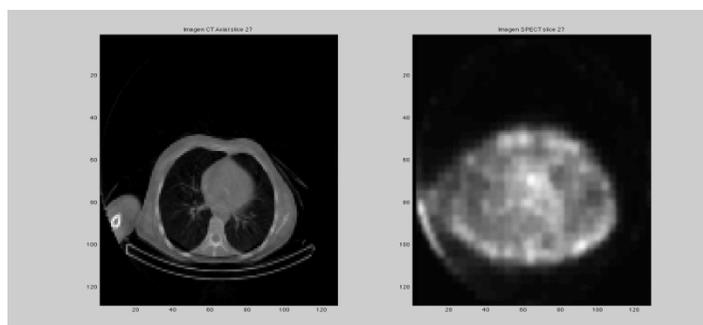
Las imágenes sintéticas se modificaron para poder observar cualitativamente el desempeño de los algoritmos en presencia de bordes. Se agregaron cinco estructuras solidas (un tono de gris distinto para cada estructura) y con esto generar un contraste con el degradado de tonos de gris que es la estructura principal de la imagen sintética.



(a)

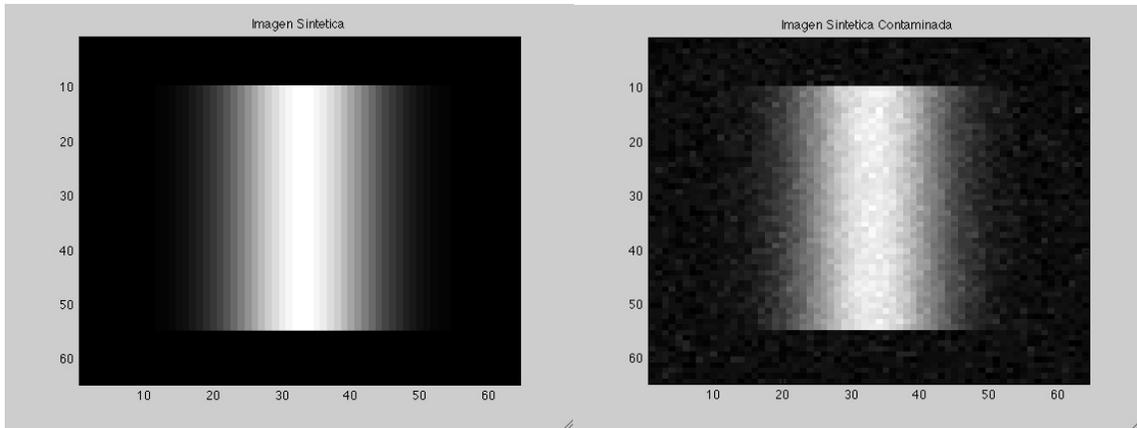


(b)



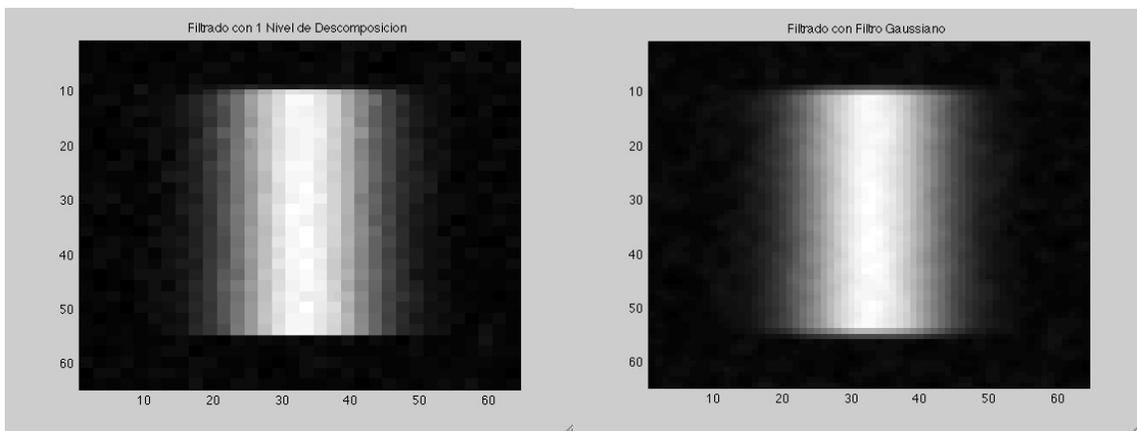
(c)

**Figura 7.1.** Ejemplos de las imágenes SPECT/CT tomadas de la base de datos del INC. Las imágenes presentadas pertenecen a un mismo paciente con diagnóstico definitivo de EI.



(a) Imagen sintética original.

(b) Imagen contaminada con ruido



(c) Resultado del filtrado con Wavelet Shrinkage

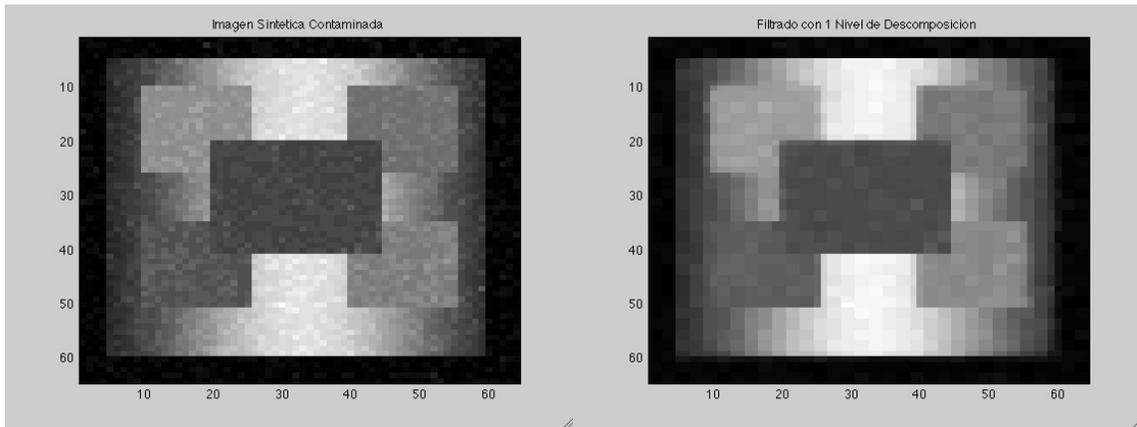
(d) Resultado del filtrado Gaussiano

**Figura 7.2.** Resultados de los algoritmos de filtrado.**Cuadro 7.1.** Comparación estadística del filtrado.

Lambda	SNR Ruido	SNR WS		SNR G	
		Media	Desv. Est.	Media	Desv. Est.
1	9.2743	9.4178	0.0070	9.4115	0.0070
5	10.8571	11.0245	0.0159	11.0389	0.0161
10	13.0658	13.3185	0.0268	13.3557	0.0265
20	16.0391	16.4580	0.0369	16.5253	0.0368

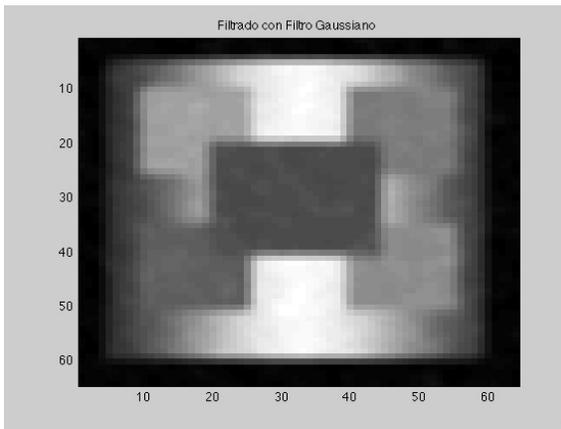
Lambda Varianza, SNR Signal Noise Ratio, WS Wavelet Shrinkage, G Gaussiano, Desv. Est. Desviación Estandar

En las imágenes de la Figura 7.3 podemos observar de mejor manera las distintas ventajas y desventajas de ambos métodos de filtrado. A pesar de tener mejores resultados con el filtrado espacial tipo gaussiano se puede observar en la figura 7.3c la característica principal de éste tipo de filtrado y su mayor desventaja, el emborronamiento de los bordes.



(a) Imagen Sintética Contaminada  
con ruido tipo Poisson.

(b) Resultado de filtrado Wavelet Shrinkage



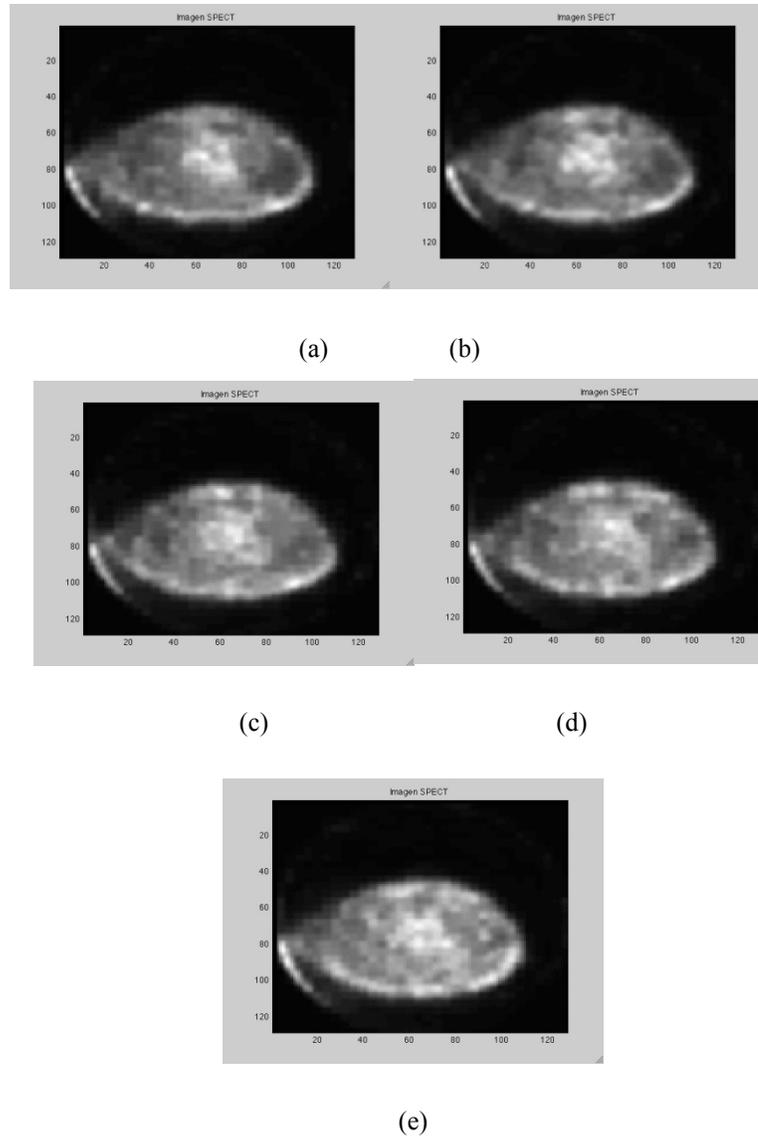
(c) Resultado del filtrado Gaussiano

**Figura 7.3.** Resultados de los algoritmos de filtrado. Con el filtrado Wavelet Shrinkage (b) se puede observar de forma cualitativa que se conservan de mejor manera los bordes de las estructuras internas de la imagen, en caso contrario con el método Gaussiano (c) en donde los bordes sufren de un emborronamiento durante el proceso de filtrado y se llega a perder información valiosa de los límites de las estructuras internas de la imagen.

En la Figura 7.3b, el resultado del filtrado Wavelet Shrinkage, se observa una reducción del nivel de ruido y los bordes de las estructuras internas aún son detectables. La conservación de los bordes es un punto muy importante de este proceso de filtrado, ya que las imágenes SPECT no tienen una buena resolución de las estructuras (Figura 7.4) y es muy importante no modificar la información estructural de estas. En el caso del filtrado Gaussiano (Figura 7.3c) se observa un mejor resultado en la disminución del ruido estadístico, pero con alto costo en la conservación de los bordes de las estructuras internas de la imagen. Podemos ver que los bordes fueron “emborronados” debido al proceso de filtrado y con esto la mayoría de la información de los bordes se propagó a otros elementos fuera de las estructuras causando que los bordes ya no sean detectables y la información contenida dentro de las estructuras se pase al área fuera de ella.

Analizando las imágenes de la Figura 7.3 el resultado del filtrado wavelet es la que mejor conserva las características de estructuras internas, principalmente los bordes. En cambio, la imagen resultante del filtrado gaussiano pierde casi por completo los bordes de estas mismas estructuras, se ven difusos, sin bordes definidos y claros. Aun teniendo estos resultados no podemos llegar a la conclusión de que el filtrado gaussiano sea la mejor opción para disminuir el ruido existente en el volumen SPECT durante el desarrollo del presente proyecto debido a la importancia de la definición de las estructuras de la imagen SPECT.

En la Figura 7.4 se muestran 5 rebanadas de un volumen de imágenes SPECT, en donde podemos observar cualitativamente que en las imágenes SPECT no se tiene una buena información o referencia espacial de las estructuras del corazón y pulmón. Los elementos de la imagen o píxeles de mayor intensidad se interpretan como el área o zona en donde el radiofármaco se fijó en mayor cantidad al tejido cardíaco debido a la presencia de un proceso infeccioso (células infectadas); pero no proporcionan una buena referencia espacial de la estructura en donde el radiofármaco tuvo mayor afinidad. Como se mencionó en capítulos anteriores, el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41 tiene afinidad por el tejido infectado por diversos patógenos provocando que se fije a este tejido. En los casos en donde el proceso infeccioso en el tejido cardíaco abarca un área considerable se verá reflejado en la imagen SPECT como una

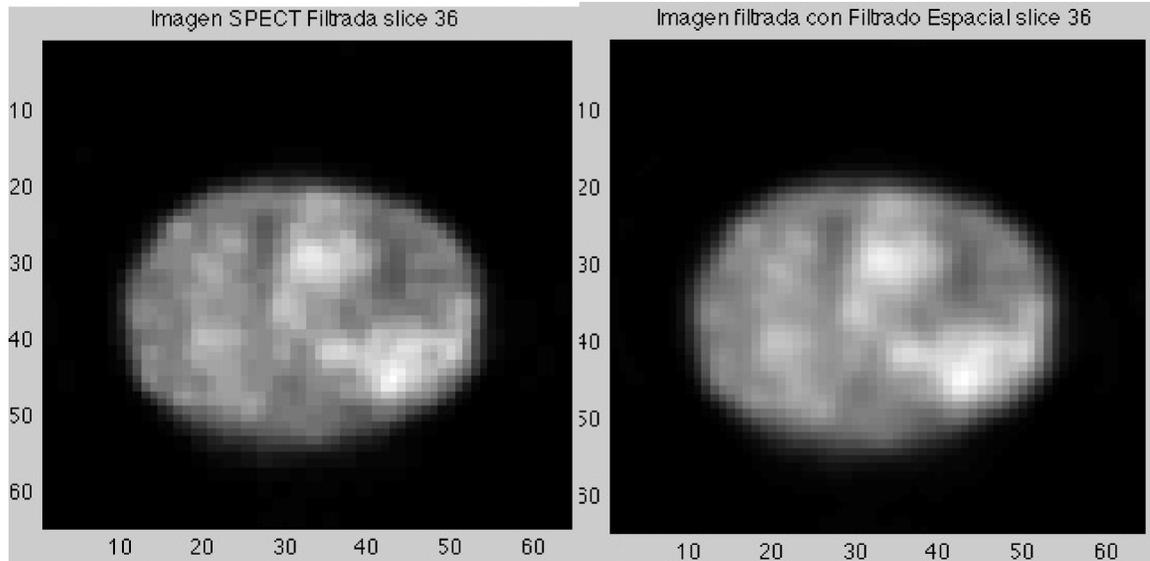


**Figura 7.4.** Imágenes SPECT tomadas de un mismo volumen. Los elementos con mayor nivel en intensidad representan a la zona del tejido cardiaco en donde el radiofármaco se fijó al tejido en mayor cantidad. Cualitativamente no se puede definir si estos elementos de mayor intensidad se encuentran dentro del área cardiaca.

zona de mayor intensidad, pero existirán casos en donde el proceso infeccioso cubra un área del tejido cardiaco muy pequeña y apenas perceptible en la imagen SPECT como un “punto caliente” o un único pixel de mayor intensidad.

Las zonas de intensidad en las imágenes de la Figura 7.4 no cuentan con forma definida, no tiene un borde o estructura conocida; por lo que el objetivo principal del pre-procesamiento de las imágenes SPECT es disminuir el nivel del ruido estadístico sin modificar la información espacial, esto es, conservar las zonas de intensidad lo más fiel a la original.

En la Figura 7.5 se muestra una comparación de ambos algoritmos aplicados a una imagen SPECT, en donde se puede observar que el filtrado gaussiano disminuye el nivel de ruido mucho mejor en comparación con el filtrado wavelet, como se discutió en párrafos anteriores, pero con la característica de emborronar o degradar las estructuras de la imagen. Analizando los resultados del filtrado gaussiano en las imágenes sintéticas podemos advertir lo que este algoritmo le causaría a nuestras imágenes SPECT: disminuiría en gran medida el ruido estadístico pero, las zonas de intensidad se dilataran y parte de la información de estas zonas se podría propagar a otros voxels provocando que las zonas se modifiquen en tamaño, abarcando un número de voxels mayor. Este resultado provocaría una dilatación de las estructuras, debido al proceso de filtrado Gaussiano, y por lo tanto una no correspondencia espacial en la zona del pulmón, provocando con esto valores de tasas corazón/pulmón erróneos, y lo más importante, la información del o los voxels con valores de intensidad altos (o punto caliente) se pierdan debido al emborronamiento. En cambio, analizando ahora el algoritmo wavelet en comparación con el filtrado gaussiano, elimina menor cantidad de ruido, tiene la característica de conservar mucho mejor las estructuras de la imagen sintética, esto traducido a las imágenes SPECT podemos tener una disminución en los niveles de ruido sin la modificación o alteración de las zonas de intensidad y conservando a aquellos voxels con valores de intensidad altos.



(a) Filtrado Wavelet Shrinkage

(b) Filtrado Espacial Gaussiano

**Figura 7.5.** Comparación de resultados aplicando los filtrados Wavelet Shrinkage y filtrado espacial Gaussiano en una imagen SPECT. Haciendo énfasis en la conservación de la información funcional (fijación de radiofármaco) y la información de las estructuras.

Bajo este análisis se tomó la decisión de implementar el algoritmo Wavelet Shrinkage para el pre-procesamiento de las imágenes SPECT y disminuir el nivel de ruido estadístico de tipo Poisson.

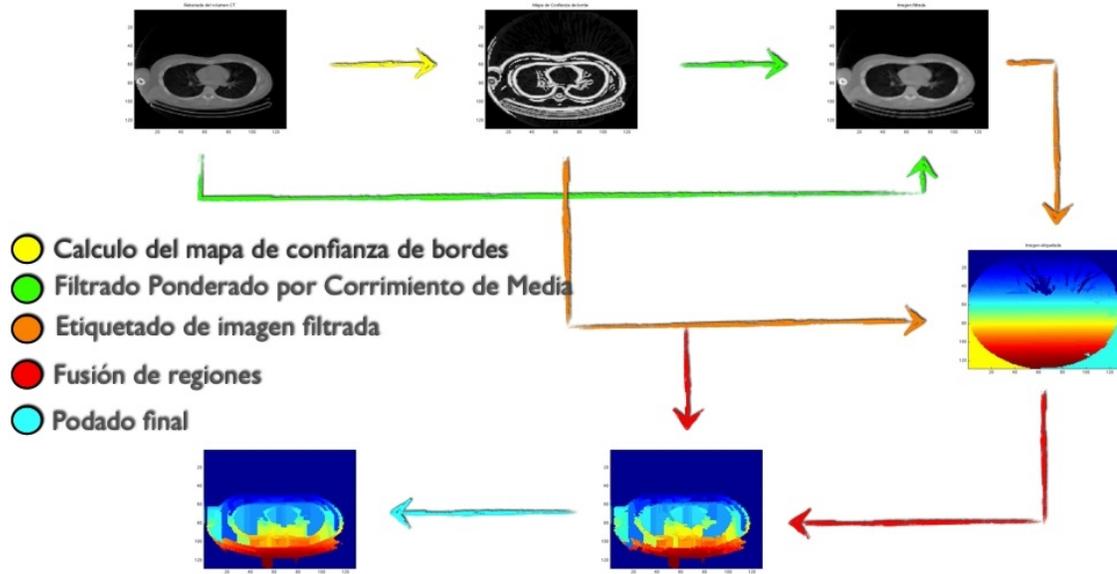
### 7.3 Segmentación de Imágenes CT

El algoritmo de segmentación por Corrimiento de Media Ponderado tiene varias etapas como fue detallado en el capítulo anterior. Básicamente tiene las siguientes etapas:

- Calculo de los mapas de confianza de bordes.
- Filtrado ponderado por Corrimiento de Media.
- Etiquetado de regiones (contracción del grafo).

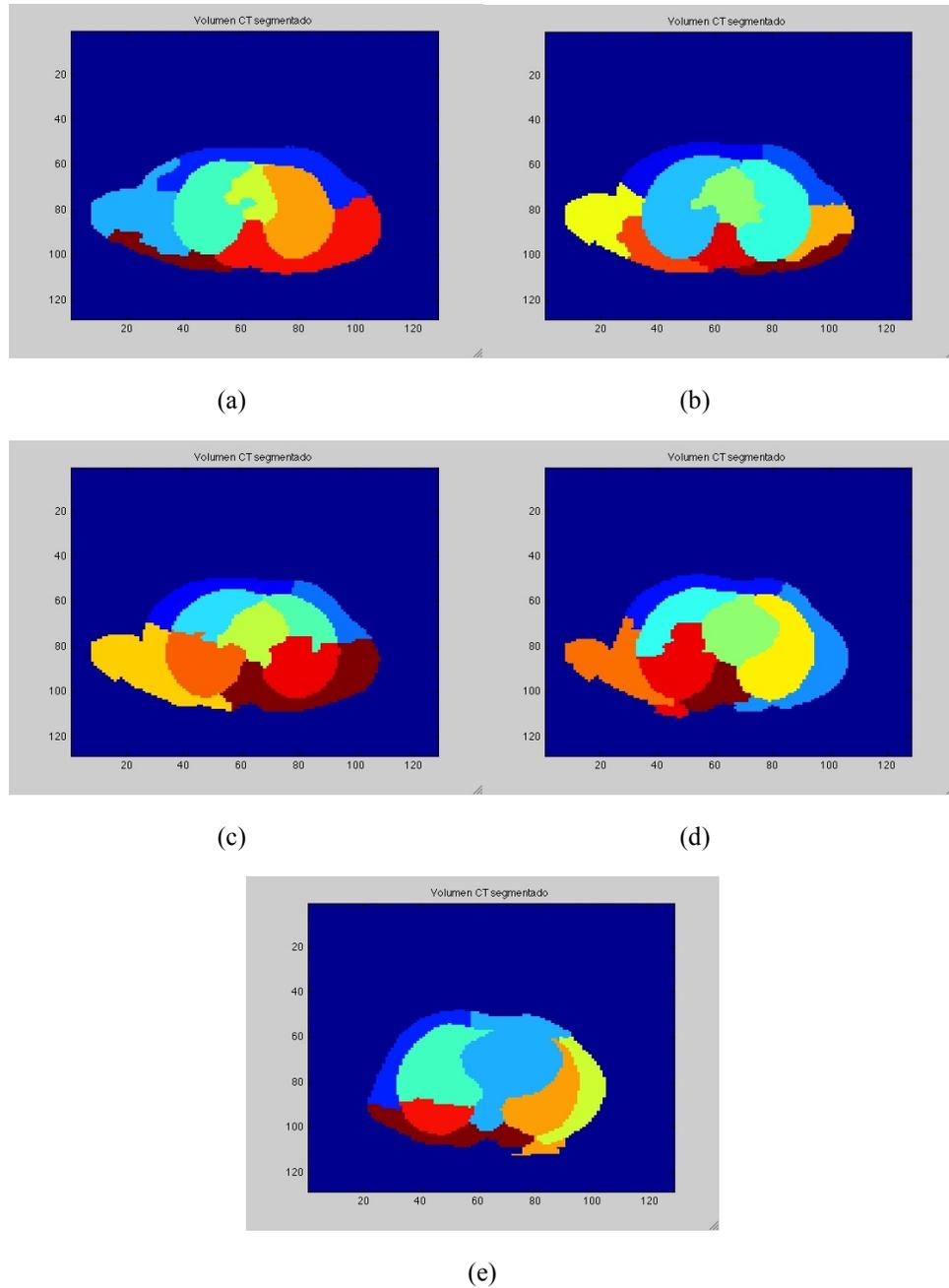
- Fusión de regiones (encontrar y unir).
- Podado final.

En la figura 7.6 se puede observar un diagrama del algoritmo de segmentación observando un ejemplo de los resultados encada una de ellas y la información que se obtiene.



**Figura 7.6.** Algoritmo de segmentación por Corrimiento de Media Ponderado.

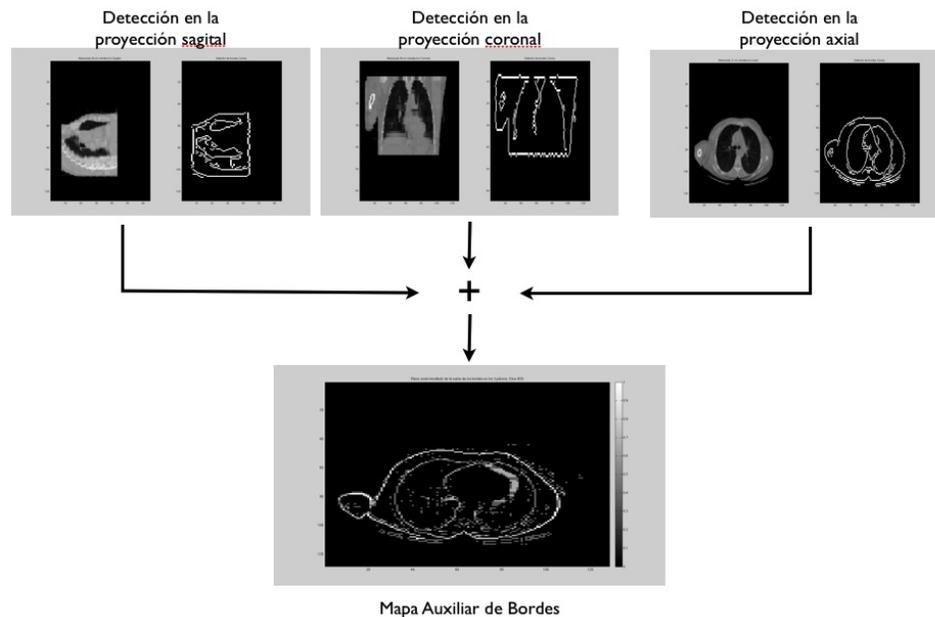
Los resultados finales del algoritmo de segmentación se muestran en la Figura 7.7. en donde podemos observar 5 rebanadas como ejemplo de un volumen CT de 128x128x64 pixeles con sus regiones etiquetadas y en donde el algoritmo pudo realizar un buen trabajo de segmentación de forma automática.



**Figura 7.7.** Resultados de segmentación por Corrimiento de Media Ponderado. (a) y (b) ejemplos de una segmentación adecuada. (c), (d) y (e) requieren intervención del usuario.

En las imágenes 7.7a y 7.7b se observan las estructuras del corazón y pulmón derecho perfectamente segmentadas y etiquetadas individualmente. En las imágenes 7.7c y 7.7d se tiene una sobre segmentación del pulmón derecho, esto es, el pulmón está dividido en dos o más

regiones. Estas imágenes resultantes son un ejemplo de la capacidad del método de corrimiento de media para la segmentación de regiones aun sin la incorporación de información *a priori* como son los mapas probabilísticos o templates. Con solo información obtenida de las mismas imágenes originales se pueden obtener buenos resultados con imágenes de buena calidad. Sin embargo, en nuestra base de datos de imágenes SPECT/CT contamos con muchos volúmenes de imágenes debido a las condiciones estructurales de cada uno de los pacientes por lo que se agregó un segundo mapa de bordes, el cual se obtuvo aplicando un detector de bordes Canny al volumen CT original. Este mapa auxiliar, como su nombre lo indica, se implementó para que el algoritmo revisara en ambos mapas de confianza de bordes si el voxel que se está analizando corresponde a un borde o no. Con estos mapas se trató de mejorar la detección de los bordes difíciles como es el caso del borde del corazón con la pared torácica. En la figura 7.8 se muestra un diagrama del algoritmo utilizado para el cálculo del mapa auxiliar de bordes.



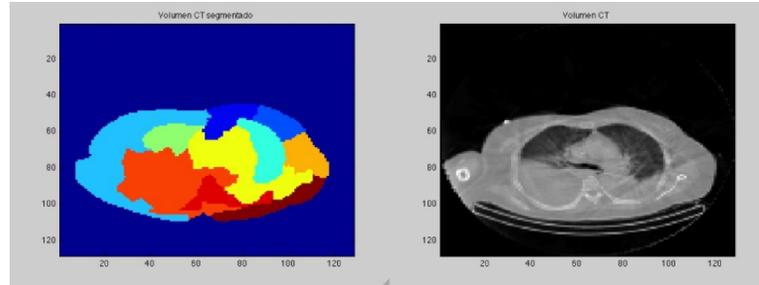
**Figura 7.8.** Algoritmo para el cálculo del mapa auxiliar de borde usando la detección de bordes Canny en las tres proyecciones para generar un volumen final integrando la información obtenida de las tres.

Aun y con la implementación de un segundo mapa de bordes existieron casos en donde el algoritmo no pudo definir los bordes debido a las diferentes cardiopatías, entre ellos la

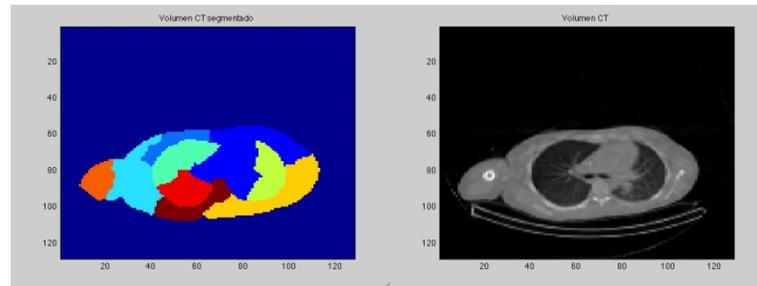
cardiomegalia y neumonía. Los bordes débiles debido a estas cardiopatías son muy difíciles de detectar para el algoritmo de segmentación, por lo que los bordes débiles resultan una limitación. Estos casos orillaron al algoritmo a realizar una sobre segmentación en algunos casos y en otros simplemente definió las regiones a una misma moda (Figura 7.9).

Esta importante limitante del algoritmo de segmentación se observa en aquellas rebanadas o slices del volumen CT en donde el corazón está pegado a alguna estructura y en aquellos volúmenes de pacientes con alguna cardiopatía, como es la cardiomegalia. Esto es, las rebanadas en donde el algoritmo de segmentación tiene resultados inadecuados son las rebanadas superiores e inferiores de la región torácica, las rebanadas en donde el corazón está bien definido entre los pulmones se obtienen buenos resultados en la segmentación. Esto es un punto muy importante ya que uno de los objetivos de este trabajo es que la intervención del usuario experto se reduzca. Con esto podemos realizar el cálculo de la tasa corazón/pulmón tomando 5 rebanadas centrales del corazón considerando únicamente el área de las válvulas cardíacas, Figura 7.10. Estas 5 rebanadas centrales abarcan el área de las válvulas cardíacas en donde queremos cuantificar la cantidad de radiofármaco que se fijó al tejido infectado. De las 5 rebanadas centrales de interés que fueron seleccionadas para cada paciente independientemente, se tienen en promedio 2 imágenes con una segmentación inadecuada del pulmón derecho y del corazón principalmente en los volúmenes de los pacientes con cardiopatías, por lo cual fue necesario la intervención del usuario para poder realizar la segmentación manual de las estructuras y así poder realizar el cálculo de la tasa corazón/pulmón.

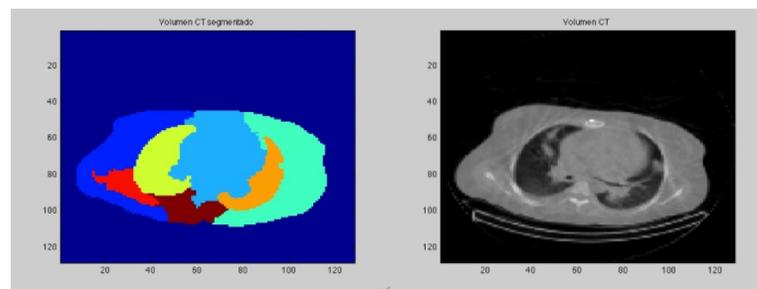
Se implementó un algoritmo en donde se le presentó al usuario todo el volumen de CT, el volumen SPECT y las imágenes resultantes del algoritmo de segmentación (Figura 7.11a), el usuario decidió cuales son las 5 rebanadas centrales del corazón para realizar el cálculo de la tasa corazón/pulmón y también se indica si es necesario que el usuario realice una segmentación manual en alguna de las rebanadas, las selecciones se muestran al usuario (7.11b). En el caso de



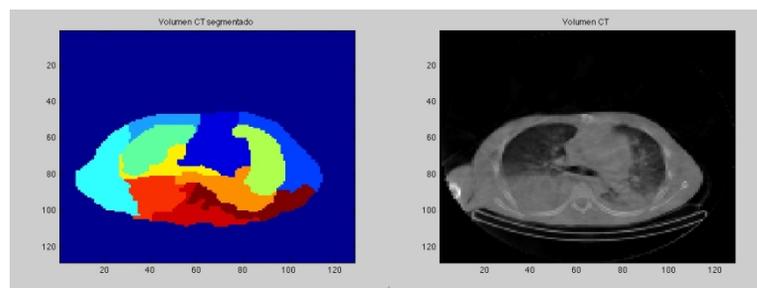
(a)



(b)



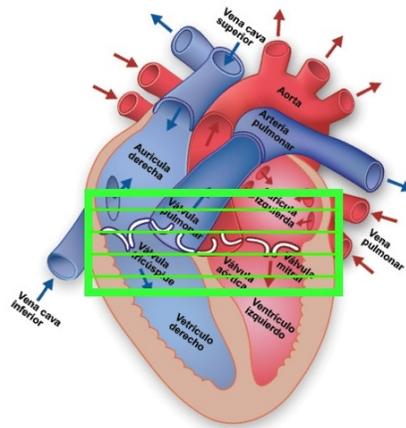
(c)



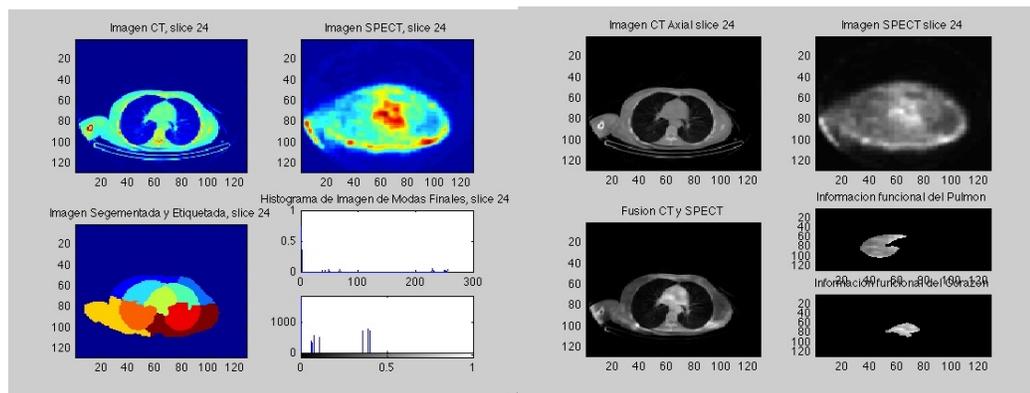
(d)

**Figura 7.9.** Ejemplos de una segmentación de imágenes CT inadecuada. Las cardiopatías como son la cardiomegalia y neumonía son, en este proyecto en particular, una de las causas de esta limitante para el algoritmo.

que el usuario no esté de acuerdo con las regiones o si la segmentación manual no fue hecha correctamente, se vuelve a realizar el algoritmo. Una vez que se tienen las 5 rebanadas, se seleccionan las regiones del corazón y del pulmón de cada una de las rebanadas, todos los elementos de la región del corazón se almacenan en un vector de información al igual que la información del pulmón derecho.



**Figura 7.10.** Las 5 rebanadas centrales del corazón abarcan la región de las válvulas cardíacas, el cuadro de color da una idea de las rebanadas seleccionadas en cada uno de los volúmenes CT.



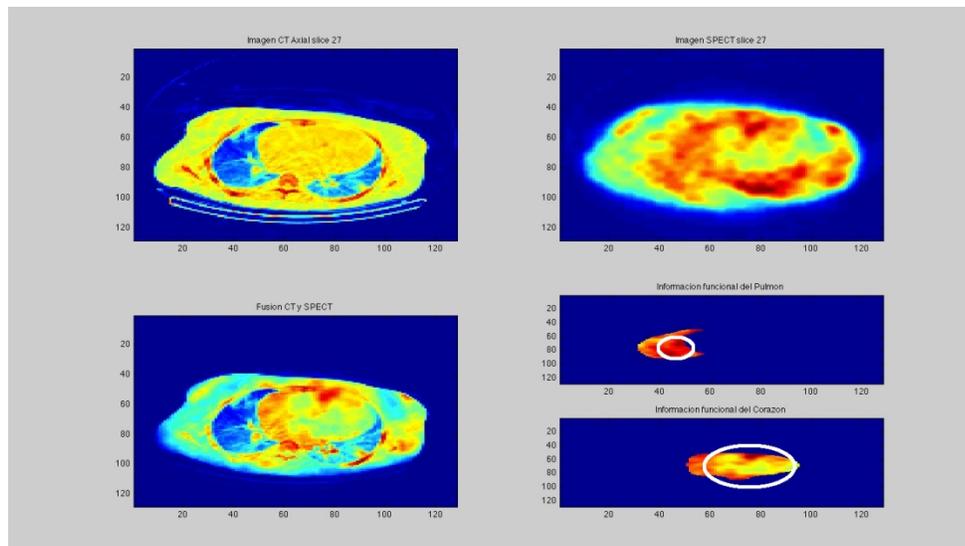
(a) Interface para la selección de las rebanadas de interés del volumen CT.

(b) Despliegue de la información final, regiones seleccionadas e información.

**Figura 7.11.** a) Algoritmo de selección de las rebanadas centrales del corazón. b) La información final para el cálculo de la tasa corazón/pulmón.

#### 7.4 Registro de Imágenes SPECT/CT

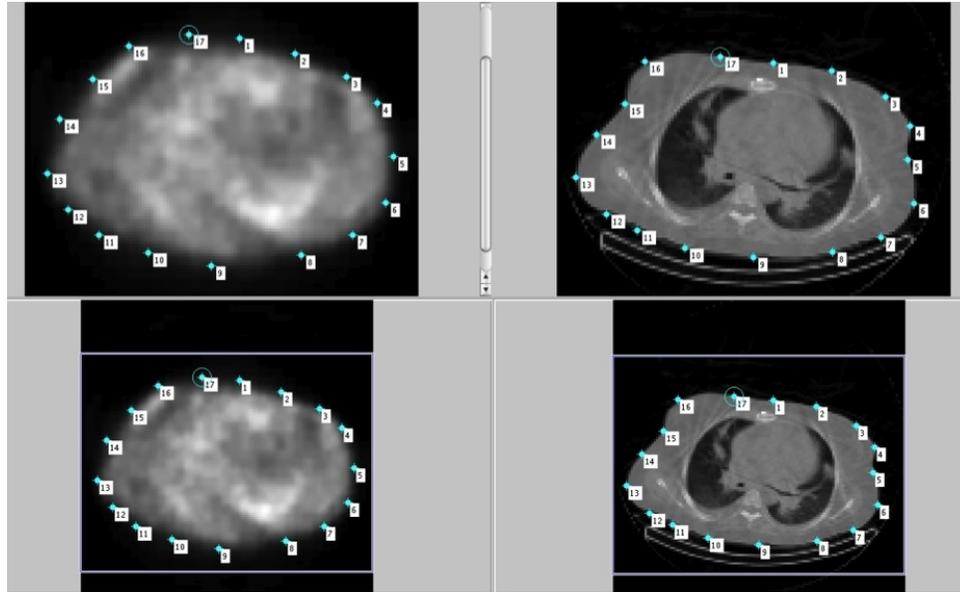
Otro de los problemas que se enfrentaron durante el desarrollo de este proyecto fue la no correspondencia espacial en algunos volúmenes SPECT/CT. Esta no correspondencia espacial se refiere a que la información perteneciente a la región del corazón abarca un área más grande comparada con la información espacial que se tiene en su correspondiente imagen CT y, por consiguiente, contamina a la región del pulmón y afecta el cálculo de la tasa corazón/pulmón. En la Figura 7.12 podemos observar un ejemplo.



**Figura 7.12.** Ejemplo de la no correspondencia espacial de la información funcional de la imagen SPECT con su correspondiente imagen CT.

En la esquina inferior izquierda de la figura podemos observar que parte de la información funcional que pertenece a la región del corazón, siendo más específicos la información de los bordes de la región del pulmón. Debido a la presencia de este problema se tomó la decisión de registrar los volúmenes SPECT/CT que presentaran esta no correspondencia espacial con el objetivo de disminuirla.

Se utilizó el Image Processing Toolbox del software Matlab® con el cual podemos crear una matriz de transformación utilizando puntos de referencia tomando como referencia espacial la imagen CT y la imagen a registrar, que en este caso la imagen SPECT (Figura 7.13).



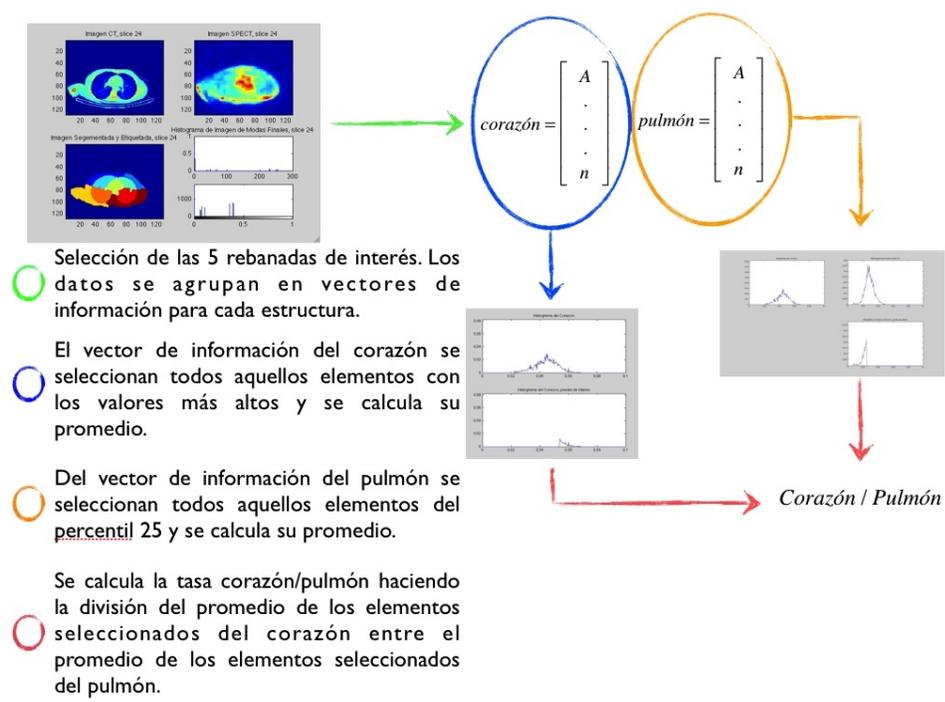
**Figura 7.13.** Colocación de los puntos de referencia en la imagen CT y en la imagen SPECT para el cálculo de la matriz de transformación con la cual se realiza el registro de las 5 rebanadas SPECT seleccionadas.

La matriz de transformación resultante se utilizó para realizar el registro de las imágenes SPECT mediante una transformación espacial de tipo polinomial de tercer orden. Esta transformación se aplica a cada una de las 5 rebanadas de interés seleccionadas y se vuelve a realizar el procedimiento de separación de la información funcional de las regiones del corazón y pulmón.

### 7.5 Tasa Corazón/Pulmón

Con la información seleccionada y separada, el siguiente paso fue el investigar si existen diferencias significativas en la captación del radiofármaco entre los pacientes con EI y los

sujetos control, y con esto poder calcular un índice que separa ambos grupos para posteriormente tener una propuesta de herramienta diagnóstica capaz de discriminar entre pacientes con EI y sin EI. En la Figura 7.14 se muestra un diagrama general del procedimiento utilizado para el cálculo de la tasa corazón/pulmón y los resultados se muestran en los Cuadros 7.2 y 7.3.



**Figura 7.14.** Esquema general para el cálculo de la Tasa Corazón/Pulmón.

**Cuadro 7.2.** Resultados del cálculo de las Tasas Corazón/Pulmón de pacientes con diagnóstico definitivo de EI.

Paciente	PromedioPulmón	PromedioCorazón	Tasa Corazón/Pulmón
1	0.0211	0.0657	3.1137
2	0.0561	0.125	2.2281
3	0.0467	0.1135	2.4304
4	0.0419	0.0889	2.1217
5	0.0569	0.1764	3.1001
6	0.1349	0.4417	3.2742
7	0.0735	0.1439	1.9578
8	0.0324	0.0922	2.8456
9	0.2692	0.6759	2.5107

**Cuadro 7.3** Resultados del cálculo de las Tasas Corazón/Pulmón de sujetos control.

Paciente	PromedioPulmón	Promedio Corazón	Tasa Corazón/Pulmón
1	0.0262	0.083	3.1679
2	0.0172	0.0553	3.2151
3	0.0431	0.1214	2.8167
4	0.0473	0.095	2.0084
5	0.0438	0.1317	3.0068

Analizando los resultados presentados en las tablas anteriores se puede observar que el valor de la tasa corazón/pulmón es mayor en los sujetos control en comparación con los valores de las tasas en los pacientes con EI. El siguiente paso es ver si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las tasas de ambos grupos, para esto se tomó la prueba no paramétrica de Wilcoxon con una  $p < 0.05$ . El resultado se muestra en el Cuadro 7.4.

**Cuadro 7.4.** Resultados estadísticos de la comparación de las tasas corazón/pulmón de ambos grupos de estudio

PacientesconEI		SujetosControl		Prob.deWilcoxon
Media	Desv. Est.	Media	Desv. Est.	P
2.6203	0.4797	2.8430	0.6871	0.4633

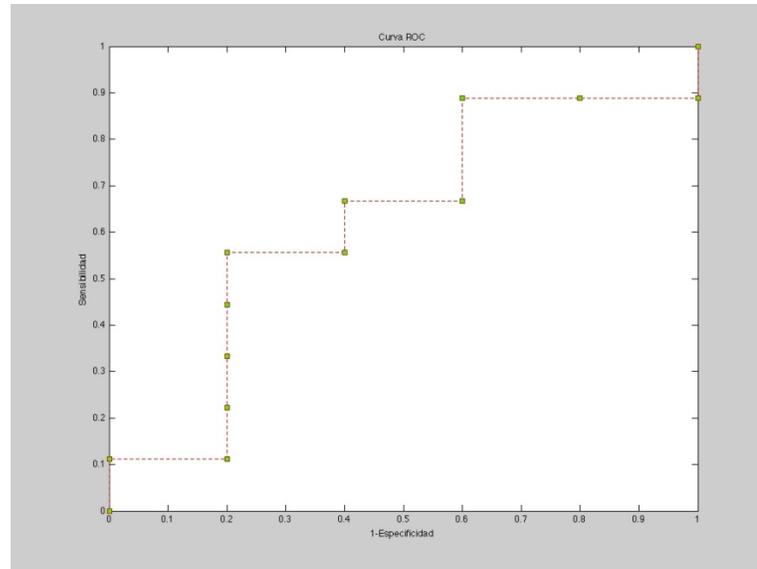
Analizando los resultados de los promedios de las regiones de corazón y pulmón del Cuadro 7.2 y 7.3 individualmente, la captación del radiofármaco en la región de los pulmones en los pacientes con EI es mucho más alta en comparación con la captación en los sujetos control. Debido a que los resultados obtenidos, pedimos la opinión del médico en cardiología nuclear del INC para una interpretación de las imágenes SPECT con el  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-20-41 y la captación del radiofármaco en regiones del pulmón que, bajo nuestras hipótesis, es un área en donde la captación del radiofármaco es baja debido a que solo se fija en las células infectadas. En la opinión del médico, la captación del radiofármaco en la región del pulmón puede deberse a que el proceso infeccioso se haya propagado por el torrente sanguíneo hasta llegar a iniciar un proceso infeccioso en el pulmón, y debido a este posible proceso la captación es mayor y por tanto la tasa corazón/pulmón tiene un valor bajo en comparación con un sujeto sano.

El resultado de la prueba estadística nos indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las tasas corazón/pulmón. Este resultado encontrado discrepa completamente con lo reportado por Moreno en [56] en donde se reporta una diferencia significativa entre las medias de esta tasa entre pacientes con EI y sujetos control. En este trabajo no podemos hacer una comparación cuantitativa entre los resultados obtenidos por Moreno [56] debido a que las metodologías seguidas para el cálculo de la tasa son diferentes, aunque compartimos algunos volúmenes SPECT/CT.

Debido a que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, el calcular un índice con el cual se logre hacer la discriminación (clasificar) entre un paciente infectado con EI y un sujeto control con una alta sensibilidad y especificidad es difícil. Realizando el análisis de Curvas ROC (Figura 7.15) se calculó el punto óptimo de operación y se obtuvo que un valor de umbral de 2.8 tenemos la mejor clasificación con una sensibilidad 55% y una especificidad de 80%, su matriz de confusión se presenta en el Cuadro 7.5.

**Cuadro 7.5.** Matriz de Confusión para un valor de umbral de 2.8.

	P	N
P'	5	1
N'	4	4

**Figura 7.15.** Gráfica de la curva ROC para encontrar el punto óptimo de operación.

La sensibilidad como la especificidad de nuestro clasificador son bajas, esto se debe a que la captación del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41 en los pacientes con diagnóstico definitivo de EI fue muy regular tanto la región del corazón como del pulmón, esta captación en la región del pulmón limitó considerablemente que existiera un valor de índice capaz de discriminar de mejor manera ambos grupos, ya que los valores de las tasas son muy parecido debido a este fenómeno que se encontró en los volúmenes SPECT de los pacientes con EI.

# Capítulo 8

## Conclusiones

Se diseñó una metodología que permite detectar y cuantificar de forma semi-automática la endocarditis infecciosa. Esto gracias a la implementación y optimización de algoritmos de filtrado y segmentación.

Se logró calcular un índice que puede fungir como clasificador para discriminar si existe endocarditis infecciosa o no.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las tasas corazón/pulmón del grupo control y el grupo de pacientes con diagnóstico definitivo de EI.

Los valores de las tasas corazón/pulmón de los pacientes con diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa son menores que las tasas de los sujetos control.

## Limitaciones

El tiempo de adquisición del protocolo de las imágenes SPECT/CT es particularmente largo (aproximadamente 1.5 horas) y en una posición que puede llegar a ser incómodo para el paciente, por lo que la mayoría de los pacientes estuvieron “inquietos” en la adquisición de las imágenes. Por lo que se presentaron en varios volúmenes de imágenes CT artefactos de movimiento.

La base de imágenes SPECT/CT que se contó para el desarrollo del presente proyecto se vio reducida debido a la eliminación de varios de los estudios cumpliendo con los criterios de

eliminación. La principal razón fue la baja resolución de las imágenes y a que se encontró una correspondencia anatómica entre las imágenes CT y SPECT.

Se logró superar los problemas que se presentaron durante el desarrollo del proyecto, aún y con una base de datos limitada de imágenes con baja resolución se logró desarrollar un algoritmo de procesamiento capaz de realizar el filtrado, segmentación y clasificación de regiones. Gracias a esto se presentan los resultados obtenidos de la primera propuesta para una herramienta diagnóstica basada en el procesamiento digital de imágenes híbridas SPECT/CT. Con estos primeros resultados se pueden hacer mejoras en puntos importantes del protocolo de adquisición de las imágenes para poder obtener un clasificador con mayor sensibilidad y especificidad, así como mejorar los algoritmos de pos-procesamiento de filtrado (cuantificación del ruido eliminado) y de segmentación (automatizar la segmentación).

## **Trabajo a Futuro**

Durante el desarrollo de este proyecto se sortearon diferentes problemas en cada una de las etapas. Esto es un punto positivo para el proyecto, debido a que es la primera aproximación para la propuesta de una herramienta de diagnóstico basada en imágenes de Medicina Nuclear, ya se tiene una idea más clara de cuáles son los puntos importantes que se deben de tomar en cuenta para seguir con su desarrollo. Como trabajo a futuro en este proyecto se propone:

- Mejorar la calidad de las imágenes SPECT/CT.
- Incorporar información a priori al algoritmo de segmentación de corrimiento de media ponderado para eliminar la intervención del usuario en esta etapa.
- Aumentar la muestra de la población de pacientes con EI con estudios de SPECT/CT usando el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI-29-41.

# **Apéndice Publicaciones**

## DETECCIÓN DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA MEDIANTE EL PROCESAMIENTO DIGITAL DE IMÁGENES SPECT/CT

Albino Moreno<sup>1</sup>, Raquel Valdés<sup>1</sup>, Luis Jiménez<sup>2,3</sup>, Enrique Vallejo<sup>3</sup>

1. Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa. Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología.
2. Tecnológico de Monterrey Campus Ciudad de México. Departamento de Ingeniería Biomédica.
3. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Departamento de Cardiología Nuclear.

**Resumen.-** La endocarditis infecciosa (EI) es una patología de difícil diagnóstico debido a que su manifestación en los pacientes es altamente variable. En este trabajo se propuso un algoritmo semi-automático para la detección de la EI basado en el procesamiento digital de imágenes SPECT usando un volumen de imágenes CT como referencia espacial. Se calculó la tasa corazón/pulmón usando la información de las imágenes SPECT. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las tasas corazón/pulmón de un grupo de pacientes diagnosticados con EI ( $1.2829 \pm 0.2001$ ) y un grupo de sujetos sanos o controles ( $1.1870 \pm 0.0899$ ). Sin embargo es necesario aumentar la muestra de estudio tanto de sujetos con diagnóstico de EI como del grupo control, así como mejorar la calidad de las imágenes.

**Palabras clave.-** Endocarditis infecciosa, detección, procesamiento digital, imágenes SPECT/CT.

### I. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología manifestada como una infección de la membrana que recubre el interior de las cavidades del corazón o las válvulas cardíacas. El diagnóstico de EI ha sido siempre difícil de establecer con seguridad. Los Criterios de Duke [1] proporcionan una alta sensibilidad y especificidad (más del 80%) para el diagnóstico de la EI, y debido al rol de la fiebre-Q la cual incrementa la prevalencia de la infección por estafilococo y generaliza el uso de la Ecocardiografía Transesofágica (ETE) se crearon los criterios de Duke Modificados, que son lo más recomendado para la clasificación diagnóstica [2].

En medicina nuclear se han explorado varias técnicas que permitan identificar y distinguir un proceso infeccioso de un proceso inflamatorio estéril [3] con el uso de los péptidos antimicrobianos como el UBI-29-41 [4], cabe señalar que estos estudios ya se han vuelto la primera opción para obtener una imagen de infecciones. Para la imagenología de procesos infecciosos el UBI-29-41 se une al radiofármaco Tecnecio 99m y ha mostrado tener una alta estabilidad en pruebas *in vitro* e *in vivo*, una alta especificidad a los sitios de infección y una rápida eliminación. Investigaciones realizadas en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez fueron dirigidas para estudiar la sensibilidad y especificidad de esta nueva técnica de diagnóstico de procesos infecciosos en el mediastino [5] calculando la tasa mediastino/pulmón usando regiones de interés seleccionadas manualmente por el experto, en este estudio se obtuvo una sensibilidad del 66% y especificidad de 100%. Un segundo trabajo aplicó esta técnica en la detección de procesos infecciosos en el endocardio usando en este caso imágenes CT como referencia espacial y un volumen SPECT, calculando manualmente la tasa corazón/pulmón se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa en las tasas calculadas en pacientes con diagnóstico definitivo de EI con las tasas en sujetos control, llegando a la conclusión de que la concentración o fijación del radiofármaco en el tejido infectado es mayor que en tejido sano [6].

En el presente trabajo se propone una nueva herramienta semi-automática para el diagnóstico de la EI basada en el procesamiento digital de imágenes de medicina nuclear SPECT usando el radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-UBI-29-41 y de imágenes tomográficas (CT) para la detección de procesos infecciosos en el endocardio (EI).

## II. METODOLOGÍA

### II.a Población

Se cuenta con una muestra de población constituida por 16 pacientes con diagnóstico clínico de EI admitidos para hospitalización en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC) en el periodo 2009 a Abril 2011. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad mayor a 18 años, 2) diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa bajo los criterios Duke Modificados. El criterio de exclusión fue para aquellos pacientes que no puedan ser transportados sin poner en riesgo su condición. El criterio de eliminación fue para pacientes a los que se hayan adquirido imágenes SPECT/CT de mala calidad o incompletas. Para realizar la comparación se cuenta con una muestra de 5 sujetos sanos a los cuales se les realizó el protocolo SPECT/CT bajo los mismos criterios mencionados, los cuales se tomarán como sujetos control para este trabajo.

### II.b Protocolo de adquisición de imágenes SPECT/CT

El equipo utilizado para la adquisición de las imágenes SPECT/CT es una gammacámara de la marca General Electric modelo Millennium VG con HawkEye. El mismo equipo adquiere las imágenes tomográficas con un tubo de rayos X que trabaja con una corriente de 2.5mA y un voltaje de 450KV. El protocolo de adquisición de las imágenes SPECT se basa en los protocolos estudiados en el departamento de Cardiología Nuclear del INC [5].

Las imágenes CT se adquirieron con el mismo sistema General Electric utilizando la misma región de interés aplicada para la adquisición de las imágenes SPECT. La matriz de las imágenes CT es de 128x128 pixeles, con una resolución de 3-4mm por pixel y con 64 proyecciones axiales.

### II.c Filtrado de imágenes SPECT

Debido a que la fuente energética utilizada es radiación ionizante y dado que la desintegración radiactiva es un fenómeno aleatorio con una estadística de tipo Poisson, las imágenes presentan una importante presencia de ruido con esta estructura. Con el objetivo de disminuir el ruido en las imágenes SPECT se implementó el algoritmo de filtrado propuesto por Donoho y Johnstone conocida como “*wavelet shrinkage*” [7]. Para la descomposición wavelet de dos dimensiones se utilizó el *toolbox* de *Image Processing* del software *MATLAB*® [8]. El algoritmo de filtrado *wavelet shrinkage* se implementó usando sólo el primer nivel de descomposición *wavelet*.

### II.d Segmentación de imágenes CT

Para la segmentación del volumen de imágenes CT el cual servirá como referencia espacial se implementó y optimizó el algoritmo de corrimiento de media (*mean-shift*) el cual es una técnica de agrupamiento que no requiere conocimiento a priori del número de grupos y no restringe la forma de la distribución de intensidades de los vóxeles de la imagen. Para esto se utiliza un estimador de la función de densidad de probabilidad que se define como [9]:

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x-X_i}{h}\right) \quad (1)$$

La función de kernel  $K(x)$  es una función definida para vectores  $d$ -dimensionales  $X_i$ ,  $i=1, \dots, n$  que son el conjunto de datos multivariados cuya densidad  $f$  se desconoce y tiene que ser estimada. El kernel se toma con radio simétrico ( $h$ ), es una función no negativa, centrada en cero e integrable en uno, como por ejemplo el kernel de Epanechnikov que es un kernel óptimo para minimizar el error en la estimación de la función de densidad definido por:

$$K(x) = \begin{cases} \frac{1}{2} c_d^{-1} (d+1) (1 - x^T x) & \Leftrightarrow x^T x < 1 \\ 0 & \Leftrightarrow \text{otro caso} \end{cases} \quad (2)$$

Donde  $c_d$  es el volumen de una esfera d-dimensional. Sustituyendo Ec. (2) en Ec. (1) se obtiene lo que se conoce como vector de corrimiento de media:

$$M_h(x) = \frac{1}{n_x} \sum_{X_i \in S_h(x)} (X_i - x) \quad (3)$$

La estimación por corrimiento de media se puede mejorar ponderando cada pixel dentro de una región por una función de su confianza de borde, tal que los pixeles que estén situados cerca de un borde influyan menos en la determinación del nuevo centro del agrupamiento o moda local de la función de densidad de probabilidad de los datos. La Ec. (3) modificada que incluye la ponderación de la confianza del borde es:

$$M_h(x) = \frac{1}{\sum (1 - \varphi_i)} \sum_{X_i \in S_h(x)} (1 - \varphi_i) (X_i - x) \quad (4)$$

Donde  $\varphi_i$  es la confianza del borde asociado a  $X_i$ .

Este algoritmo se conoce como filtrado por corrimiento de media ponderado y es la primera etapa del procesamiento de la imagen CT. La imagen filtrada resultante tiene que pasar por tres etapas más para obtener una imagen segmentada y etiquetada. La siguiente etapa es de etiquetado, la cual consiste en etiquetar con un número cada una de las modas encontradas por el algoritmo de filtrado. La tercera etapa es la fusión de regiones, como su nombre lo indica fusiona las regiones con cierta similitud con el objetivo de disminuir el número de regiones. La etapa final es el podado de regiones, es una etapa donde se quiere disminuir lo más posible el número de regiones finales.

#### II.eTasa Corazón/Pulmón

Para el análisis de imágenes se consideró el volumen CT segmentado en aquellas secciones de 5 rebanadas tomando como referencia las válvulas cardíacas y recuperando sólo las regiones de corazón y pulmón derecho. Calculando el histograma de todos los elementos del corazón y del pulmón se toma el 1% de los vóxeles de la región con mayor intensidad tanto de la región del corazón como en pulmón. Con los promedios calculados tanto del corazón como del pulmón se calculó la tasa corazón/pulmón.

### III. RESULTADOS

El algoritmo de filtrado se aplicó en primera instancia a imágenes sintéticas para caracterizar su desempeño y tomar la decisión de si aplicarlo a las imágenes SPECT o no haciendo también una comparación entre el filtrado *wavelet shrinkage* y un filtrado espacial gaussiano. Se realizó una prueba estadística ANOVA para muestras repetidas, los resultados se muestran en la Fig. 1 y la Tabla 1.

El algoritmo de corrimiento de media es uno de los métodos más usados en la segmentación de imágenes. El resultado de la segmentación por corrimiento de media se ejemplifica en la Fig. 2, el inciso a) corresponde a la imagen segmentada y etiquetada correctamente, mientras que el inciso b) muestra un resultado con falla en la segmentación, cuando el borde entre el corazón y diafragma o mediastino se ve comprometido, esto es, la detección del borde no es sencilla debido a que las estructuras se encuentran pegadas una con la otra. El algoritmo fue implementado en *MATLAB®* y procesa rebanada por rebanada. Un estudio completo de 64 rebanadas lo segmenta en 15 minutos aproximadamente, en aquellos volúmenes en donde se presentan los problemas de detección de bordes mencionado anteriormente se presenta un aumento en el tiempo de 2 a 5 minutos.

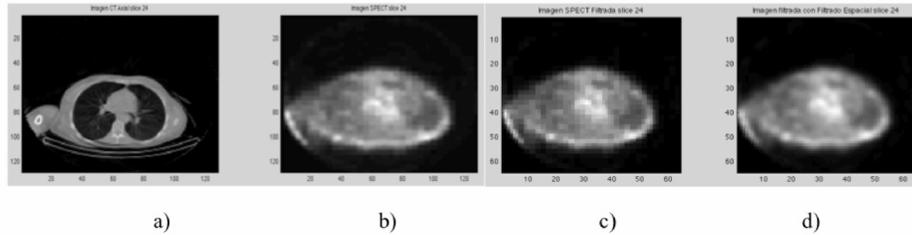


Figura 1. a) Imagen CT, b) Imagen SPECT, c) Imagen SPECT filtrada con filtrado *wavelet shrinkage* y en d) filtrada con filtrado espacial gaussiano.

Tabla I. Tabla de resultados estadísticos de la comparación estadística de ambos métodos de filtrado. (WS=Wavelet Shrinkage, G=Gaussiano, SNR=Relación señal a ruido, Lambda=Varianza del ruido estadístico, p=probabilidad de análisis ANOVA para muestras repetidas)

Lambda	SNR Ruido	SNR WS		SNR G		p ≤ 0,05
		Media	Des. Est.	Media	Des. Est.	
1	9.2743	9.4178	0.0070	9.4115	0.0070	0
5	10.8571	11.0245	0.0159	11.0389	0.0161	0
10	13.0658	13.3185	0.0268	13.3557	0.0265	0
20	16.0391	16.4580	0.0369	16.5253	0.0368	0

Los valores calculados de la tasa corazón/pulmón de los 9 pacientes con EI y de los 4 sujetos control se muestran en la Tabla II. De los 16 pacientes con diagnóstico definitivo de EI se eliminaron 7 pacientes y 1 sujeto control debido a la mala calidad de las imágenes y por inconsistencias de la información de las imágenes SPECT.

#### IV.DISCUSIÓN

Tanto el filtrado *wavelet shrinkage* como el filtrado espacial gaussiano mejoraron el SNR de las imágenes sintéticas contaminadas. Sin embargo, se deben tomar en cuenta las distintas características de ambos métodos. Como se muestra en la Fig. 1, con el filtrado *wavelet* obtenemos una mejora en la imagen y también conservamos las propiedades de los bordes de las estructuras dentro de la imagen. En cambio con el filtrado espacial gaussiano podemos observar el compromiso de los bordes, perdemos definición en las estructuras debido al método. Este resultado en las imágenes SPECT reales nos provocaría un problema de emborronamiento de la imagen y en consecuencia causaría falsos negativos en la clasificación.

El algoritmo de corrimiento de media es un algoritmo poderoso pero por si solo no puede hacer la detección de bordes difíciles, como en el caso de las imágenes CT cardíacas. Las imágenes en las que el algoritmo no pudo hacer una buena segmentación de las regiones de corazón y pulmón fue necesario la intervención del usuario para determinar el borde que no pudo ser detectado con el algoritmo y con esto poder hacer el cálculo de la tasa corazón/pulmón. Las limitantes en el algoritmo propuesto se deben principalmente a la calidad de las imágenes SPECT/CT; ya que debido al protocolo de adquisición utilizado, las imágenes que se obtienen son de baja resolución y algunos volúmenes CT presentan artefactos ocasionados por problemas en el sistema de adquisición. Otra limitante para el algoritmo de segmentación fueron las deformaciones anatómicas originadas por las patologías de los pacientes diagnosticados con Ei, por ejemplo cardiomegalia, debido a esto la segmentación del corazón en estos pacientes se vuelve muy complicada debido a que el corazón se encuentra pegado al tórax y no existe un borde detectable para el algoritmo de corrimiento de media.

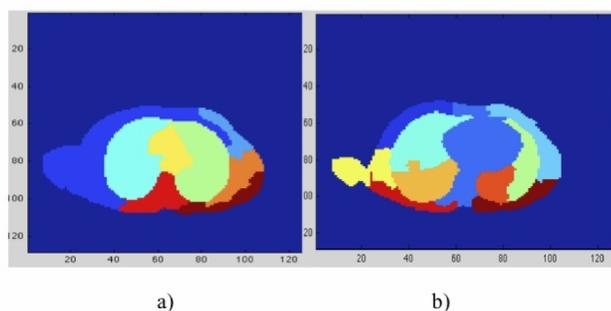


Figura 2. A) Ejemplo de una segmentación adecuada y b) ejemplo de problemas con los bordes débiles.

Tabla II. Promedios de las tasas corazón/pulmón de pacientes y sujetos control.

Pacientes (EI) (N=9)	Sujetos Control (N=4)	Prueba no Paramétrica De Wilcoxon $p \leq 0.05$
1.2829±0.2001	1.1870±0.0899	0.217

De acuerdo a los criterios de eliminación mencionados anteriormente se eliminaron 7 estudios de pacientes diagnosticados con EI debido a la mala calidad de las imágenes, por inconsistencias y por problemas de registro entre en la información de las imágenes SPECT con respecto a las imágenes CT.

Debido a las diferencias en la resolución espacial entre las imágenes CT y SPECT se aplicó una interpolación *Spline cúbica* a los volúmenes SPECT con la finalidad de trabajar en ambos casos con matrices de 128x128. La interpolación provocó que la información importante que espacialmente se encontraba en los bordes del corazón o cercanos al borde se expandiera al pulmón derecho, por lo que a las máscaras del pulmón resultantes de la segmentación se erosionaron utilizando un círculo de radio tres como elemento estructural para tratar de compensar este problema.

## V. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla II, podemos observar que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las tasas corazón/pulmón entre los pacientes diagnosticados con EI y los sujetos control o sanos, a diferencia de lo reportado por Moreno en [6]. Como trabajo a futuro se considera relevante aumentar el tamaño de la muestra tanto de sujetos enfermos como de sujetos control, también realizar un pre-procesamiento de registro de imágenes SPECT tomando como referencia espacial las imágenes CT y así asegurar que la información si corresponde a cada estructura.

La calidad de las imágenes son el factor más importante para tener un resultado satisfactorio. Debido a que en algunos volúmenes se presentaron inconsistencias resultado de la adquisición ó problemas del sistema de adquisición. El protocolo de adquisición de las imágenes SPECT debe seguirse en forma y sin retrasos debido a las propiedades del radiofármaco, este puede ser también una de las razones por las cuales se presentan las inconsistencias en las imágenes. Para posteriores estudios se recomienda mejorar la calidad de las imágenes SPECT así como mejorar su resolución espacial, implementar el protocolo de adquisición de las imágenes SPECT rigurosamente y realizar el registro de las imágenes SPECT/CT.

## VI. AGRADECIMIENTOS

Al CONACyT por la beca para los estudios otorgada (Becario: 288215). Al personal médico y técnico del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por el apoyo brindado para realizar este trabajo.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Durack D., Lukes A., and Bright D. New criteria for diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization on specific echocardiographic findings. *Am. J. Med.*, 1994;96:200-209.
2. Fournie P., Casalta J., Habib G., Messana T., and Raoul D. Modification of the diagnostic criteria proposed by The Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q-fever endocarditis. 1996;100:629-633.
3. Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Nucl. Med.*, 1995;22:1195\_1211.
4. Nibbering P., Welling M., Van Den Broek P., Van Wyngaarden K., Pauwels E., and Calame W. Radiolabelled antimicrobial peptides for imaging of infections. *Nucl. Med. Commun*, 1998;19:1117-1121.
5. Vallejo E., Martinez I. Et al. Clinical utility of 99mTc-UBI-29-41 antimicrobial peptide for the scintigraphic detection of mediastinitis after cardiac surgery. *Arch Med Res*, 2008;39:768-774.
6. Moreno A. et al. Tc 99 ubi 29-41 en endocarditis infecciosa. *Tesis de especialidad UNAM México*, 2010.
7. Donoho D. Nonlinear wavelet methods for recovery of signals, densities, and spectra from indirect and noise data. *Proceedings of symposium in applied mathematics*, 1993.
8. [www.mathworks.com](http://www.mathworks.com)
9. Silverman B. *Density estimation for statistics and data analysis. No. 26 in Monographs on statistics and applied probability.* Chapman and Hall/CRC, 1986.

Folio:

## RESUMEN DE TRABAJO LIBRE

### Detección de endocarditis infecciosa mediante el procesamiento digital de imágenes SPECT/CT

Moreno A<sup>1</sup>, Valdés R<sup>1</sup>, Jiménez-Ángeles L<sup>2,3</sup>, Vallejo E<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología, UAM-Iztapalapa. <sup>2</sup>

Departamento de Ingeniería Biomédica, ITESM-Ciudad de México. <sup>3</sup> Departamento de Cardiología Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Objetivo.-** La endocarditis infecciosa (EI) es una patología manifestada como una infección de la membrana que recubre el interior de las cavidades del corazón o las válvulas cardíacas. En medicina nuclear se han explorado algunas técnicas que permiten identificar y distinguir un proceso infeccioso de un proceso inflamatorio estéril, utilizando péptidos antimicrobianos como el UBI-29-41. En este trabajo se propone un algoritmo semi-automático para la detección de la EI utilizando el UBI-29-41, basado en el procesamiento digital de imágenes SPECT y usando las imágenes CT como referencia espacial para la segmentación del proceso infeccioso.

**Material y Métodos.** Con el objetivo de disminuir el ruido en las imágenes SPECT, se implementó el algoritmo de filtrado conocido como "*wavelet shrinkage*". Para la segmentación del volumen de imágenes CT, el cual sirve como referencia espacial, se implementó y optimizó el algoritmo de *corrimiento de media*, el cual es una técnica de agrupamiento de información que no requiere conocimiento a priori del número de grupos y no restringe la forma de la distribución de intensidades de los vóxeles de la imagen. Se calcularon las tasas corazón/pulmón usando la información de las imágenes SPECT de 16 pacientes con diagnóstico clínico de EI admitidos para hospitalización, y se compararon contra las tasas calculadas de una muestra de 5 sujetos sanos.

**Resultados.** El resultado de aplicar el filtrado *wavelet* fue una imagen con mejor calidad, medida mediante la relación señal-ruido; comparada contra la calculada para el filtrado que comúnmente se utiliza para las imágenes SPECT. El algoritmo de corrimiento de media realizó una buena segmentación del corazón y el pulmón en aquellas regiones donde se preservaban los bordes de ambas estructuras. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las tasas corazón/pulmón de los pacientes con EI ( $1.2829 \pm 0.2001$ ) y los sujetos controles ( $1.1870 \pm 0.0899$ ). Sin embargo es necesario aumentar la muestra de estudio tanto de sujetos con diagnóstico de EI como del grupo control, así como mejorar la calidad de las imágenes.

**Conclusiones.** No identificamos diferencias estadísticamente significativas entre los índices de las poblaciones estudiadas, sin embargo existe una tendencia estadística muy importante, por lo que se trabajará en aumentar el tamaño de la muestra de sujetos, así como afinar la operación del algoritmo.

# Bibliografía

- [1] Jiménez L., Medina V., Valdés R., and Martínez G. Principios básicos de adquisición, procesamiento y cuantificación de las imágenes SPECT y ECG gated SPECT. Publicaciones Permanyer, 2009.
- [2] Villafuerte M. Desarrollo tecnológico en el diagnóstico de la cardiología: Principios básicos. Publicaciones Permanyer, 2009.
- [3] Joseph D. Bronzino. Medical Devices and Systems. Taylor and Francis, 2006.
- [4] Dominique Delbeke and Ora Israel. Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging. Springer, 2010.
- [5] J.F. Guadalajara. Cardiología. Mendez Editores. Séptima Edición. Cap. 20. 2012
- [6] McDonald JRM, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, et al. Anderson DJ, Olaison L. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the international collaboration on endocarditis-merged database. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 24:665-670. 2005.
- [7] Ch VM, Moore LC, Corey G, Pappas P, Woods C, et al. Lalani T, Kanafani Z. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the international collaboration on endocarditis merged database. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 25:365-368. 2006.
- [8] Cabell CR, Reller LP, Pappas P, Singh R, Fowler V, et al. Chu V, Sexton D. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. Clin Infect Dis, 41:406-409. 2005.
- [9] Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M, Renzulli A, Carozza A. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. Ann Thorac Surg, 72:39-43. 2001.
- [10] Somerville J, Li W. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (guch) population. Eur Heart J, 19:166-173. 1998.
- [11] Nakazawa M, Takeda S, Nakashini T. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single experience. Pediatr Int, 47:392-396. 2005.
- [12] Dieter Horstkotte et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. European Heart Journal, 2004(25), 267-276.

- [13] Prendergast B. The changing face of infective endocarditis. *Heart*, 2006;92:879-885.
- [14] Gilbert Habib et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 2009(30), 2369-2413.
- [15] Sachdev M., Peterson G., and Jollis J. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis.
- [16] Greaves K., Mou D., Patel A., and Celermajer D. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart*, 2003;89:273-275.
- [17] Petti C. and Fowler V. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis.
- [18] Evangelista A. and Gonzales-Alujas M. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*, 2004;90:614-617.
- [19] Hill E., Heriigers P., Claus P., Vanderschueren S., Peetermans W., and Herregods M. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome. *Am. Heart J.*, 2007;154:923-928.
- [20] Durack D., Lukes A., and Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am. J. Med.*, 1994;96:200-209.
- [21] Fournie P., Casalta J., Habib G., Messana T., and Raoul D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of fever endocarditis. 1996;100:629-633.
- [22] Li J., Sexton D., Mick N., Nettles R., Dowler V., Ryan T., Bashore T., and Corey G. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.*, 2000;30:633-638.
- [23] Prendergast B. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart*, 2004;90:611-613.
- [24] Aldroubi A. and Unser M. *Wavelets in medicine and biology*. CRC Press, 1996.
- [25] Wells R. and Berker K. Wavelet transform and denoising algorithms. *Proceedings of 32<sup>nd</sup> Asilomar conference on signals, systems and computers*, IEEE, 1998.
- [26] Donoho D. Wavelet shrinkage and wavelet-vaguelette decomposition: a 10-minute tour. *International Conference on Wavelets and Application*, 1992.
- [27] Donoho D. Nonlinear wavelet methods for recovery of signals, densities, and spectra from indirect

- andnoisedata. Proceedings ofsymposiuminappliedmathematics, 1993.
- [28]DonohoD.andJohnstone I. idealspaceadaptationviawaveletshrinkage. Tech. Report,1992.
- [29]ÁlvarezG.,DamianA.,GuevaraG.,Marta  
L.,HolguinL.,andGermanA.Procesamientodeimágenesaplicadas amamografíasdigitales.  
Scientia Ettechnica 2006,XII:1–6.
- [30]GonzalesR.andWoodsE. DigitalImageProcessing. Prentice Hall,2008.
- [31]MilanSonka,VaclavHlavac,andRogerBoyle. ImageProcessing, analysis, andmachine  
vision.Thomson,segundaedicionedition.
- [32]SilvermanB.Densityestimation forstatistics anddataanalysis.Chapman andHall/CRC,  
primera ediciónedition,1986.
- [33]ComaniciuD.,RameshV.,andMeerP.Real-timetrackingofnon-rigidobjetsusingmean shift.  
IEEE conf.Comp.Vis.Patt. Recogn.,Paginas 142–149,2000.  
Anal.MachineIntell,23(12):1352-1365.2001.
- [34]MeerP.andGeorgescuB.Edgesdetectionwithembeddedconfidence.IEEETrans.  
Pattern
- [35]FerreriaC.andMainarE.Estudioasintoticodeplinomiosortogonalesenlatablade  
askey.Rev.RealAcademiadeCiencias deZaragoza,57:147-188.2002.
- [36]JuanRamon J. Segmentación no paramétrica de imágenes cerebrales de Resonancia  
Magnética. Tesis presentada para obtener elgrado de Doctor en Ciencias (Ingeniería  
Biomédica),2006.
- [37]HabibG.etal. Guidelinesonthe prevention, diagnosis,andtreatmentofinfectiveendo-  
carditis.  
Eur. Heart J.,2009.
- [38]BayerA.andBolgerA.etal. Diagnosisandmanagementof infectiveendocarditis. Circulation,  
1998;98:2936-2948.
- [39]CowanJ.,Patrick D.,andReidD.Aorticrootabscesscomplicatingbacterial  
endocarditis.Br.Heart J.,1984;52:591-593.
- [40]FeuchtnerG.andStolzmann P.etal.Multisllicecomputed tomography ininfectiveendocarditis.  
J.Am.Coll.Cardiol., 2009;53:436-444.
- [41]DuvalX.,LungB.,KleinI,andelal.Effectof earlycerebralmagneticresonanceimaging  
onclinicaldecisionininfectiveendocarditis. AnnIntern Med.,2010;152:497-504.

- [42] Wiseman J., Rouleau J., and Rido P. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of bacterial endocarditis. *Radiology*, 1976; 120:135.
- [43] Wong D., Dhawan V., and Tanaka T. Imaging endocarditis with technetium-99m labeled antibody: an experimental study: concise communication. *J Nucl Med*, 1982; 23:229.
- [44] Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Nucl Med*, 1995; 22:1195-1211.
- [45] Peters A. The use of nuclear medicine in infections. *Br J Radiol*, 1998; 71:252-261.
- [46] Calame W., Welling M., Feitsma R., Ensing G., and Pauwels E. Improved detection of a staphylococcal infection by monomeric and protein A-purified polyclonal human immunoglobulin. *Eur J Nucl Med*, 1993; 20:490-494.
- [47] Welling M., Calame W., Feitsma R., Ensing G., and Pauwels E. Detection of experimental infections with <sup>99m</sup>Tc-labelled monoclonal antibodies against TNF and interleukin-8. *Nucl Med Biol*, 1997; 24:649-655.
- [48] Welling M., Calame W., Feitsma R., Ensing G., and Pauwels E. Localization of a bacterial infection with <sup>99m</sup>Tc-labelled human IgG: further improvement with enriched IgG subclass preparations. *Nucl Med Commun*, 1997; 18:1057-1064.
- [49] Welling M., Nibbering P., Paulusma-Annema A., Hiemstra P., Pauwels E., and Calame W. Imaging of experimental bacterial infections with <sup>99m</sup>Tc-labelled antimicrobial human neutrophil peptide. *J Nucl Med*, 1999; 40:2073-2080.
- [50] Nibbering P., Welling M., Van Den Broek P., Van Wyngaarden K., Pauwels E., and Calame W. Radiolabelled antimicrobial peptides for imaging of infections. *Nucl Med Commun*, 1998; 19:1117-1121.
- [51] Hancock R. Peptide antibiotics. *Lancet*, 1997; 349:418-422.
- [52] Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002; 415:389-395.
- [53] Welling M., Paulusma-Annema P., Balter H., Pauwels E., and Nibbering P. Technetium-99m labelled antimicrobial peptides discriminate between bacterial infection and sterile inflammation. *Eur J Nucl Med*, 2000.
- [54] Meléndez L., Rodríguez J., Ferro G., Arteaga C., Herrera R., and Mitsoura E. Biokinetics of <sup>99m</sup>Tc-ubi-29-41 in humans. *Nuclear Medicine and Biology*, 2004; 373-379.

- [55]VallejoE.,MartinezI.,andetal.Clinicalutility of<sup>99m</sup>Tc-ubi-29-41antimicrobial peptide forthescintigraphic detection ofmediastinitisaftercardiacsurgery. Elsevier,2008.
- [56]MorenoA.etal.<sup>99m</sup>Tcubi29-41enendocarditis infecciosa.TésisdeespecialidadUNAM México,2010.
- [57]SvobodaT.,KybicJ.,andHlavacV.Imagenprocessing,analysis, andmachinevision.A MATLABcompanion. Thomson,segundaediciónedition.